

*На правах рукописи*

**КОВЫРШИНА ЕЛЕНА ЕВГЕНЬЕВНА**

**НАРУШЕНИЯ РИТМА СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ  
ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА  
В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК**

14.01.05 – кардиология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Донецк – 2017

Работа выполнена в Донецком национальном медицинском университете им. М. Горького

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор,  
**Багрий Андрей Эдуардович**

Официальные оппоненты: **Черкесов Владимир Владимирович**,  
доктор медицинских наук, старший научный  
сотрудник, начальник оперативно-  
медицинского отдела Департамента ГВГСС,  
МЧС Донецкой Народной Республики

**Легконогов Александр Викторович**,  
доктор медицинских наук, профессор,  
профессор кафедры внутренней медицины № 1  
с курсом клинической фармакологии  
Медицинской академии им. С.И. Георгиевского  
Федерального государственного автономного  
образовательного учреждения высшего  
образования «Крымский федеральный  
университет им. В.И.Вернадского»

Ведущая организация: **ГУ «Луганский государственный  
медицинский университет», МЗ ЛНР**

Защита состоится « 19 » мая 2017 года в 13.0 часов на заседании диссертационного совета Д 01.010.02 при Донецком национальном медицинском университете им. М.Горького по адресу: 283003, г. Донецк, пр. Дзержинского, 43а, e-mail: spec-sovet-01-010-02@dnmu.ru.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Донецкого национального медицинского университета им.М.Горького по адресу: 283003, г. Донецк, пр. Ильича, 16 и на сайте организации [www.dnmu.ru](http://www.dnmu.ru).

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2017 года.

Ученый секретарь  
диссертационного совета Д 01.010.02

Щукина Е.В.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** У больных с хронической болезнью почек (ХБП), включая как их диабетические, так и не-диабетические варианты, с высокой частотой регистрируется ишемическая болезнь сердца (ИБС) (Дядык А. И. и соавторы, 2009; Иванов Д. Д., 2010; Maisel A. S. et al., 2010). Так, клинические проявления ИБС отмечаются при ХБП 2 – 3 стадии у 15–32% больных, а при ХБП 4 – 5 стадий – у 37–46%. В ряде сообщений указывается, что в 10-25% наблюдений при умеренном, выраженном, тяжелом и терминальном снижении функции почек определяются различные формы фибрилляции / трепетания предсердий, а в 18–56% случаев – жизнеопасные желудочковые нарушения ритма сердца (НРС) (Грицаенко Г.А. и соавт., 2010; Веснина Ж.Ф. и соавт., 2012; Цибулькин Н.А. и соавт., 2016; de Naan S. et al., 2010; Roberts P.R., Green D., 2011; Padeletti L., 2011; Hundae A., McCullough P.A., 2014).

Совместные исследования кардиологов и нефрологов существенно улучшили наши представления о механизмах и особенностях развития сердечно-сосудистых нарушений при ХБП, а также позволили разработать некоторые принципы их лечения (Taddei R. et al., 2011; Palazzuoli A., Ronco S., 2011; Alhaj N. et al., 2013; Qunibi W.Y., 2015).

**Степень разработанности темы.** Несмотря на внимание экспертов различных стран к проблемам кардионефрологии в целом и к ее разделу, который касается нарушений ритма при ХБП, в частности, многие вопросы здесь остаются недостаточно ясными (Кобалава Ж.Д. и соавт., 2013; Крупнова М.Ю. и соавт., 2013; Pun P.H. 2014).

Так, противоречивы сведения об особенностях фибрилляции предсердий (ФП) у лиц с ХБП, о связи НРС с состоянием функции почек и с характером почечного поражения (Фомин В.В., Киякбаев Г.Г., 2010; Муркамилов И.Т. и соавт., 2012; Winkelmayr W.C., 2011). Отсутствуют репрезентативные данные о возможности использования у лиц с ХБП, осложненной ФП, противоаритмических препаратов (ПАП), в том числе относительно нового представителя 3 класса ПАП – дронедарона (Канорский С.Г., 2010; Tschuppert Y. et al., 2007; Hohnloser S.H. et al., 2014).

Таким образом, продолжение научного поиска по оценке особенностей НРС у больных с ИБС; установлению факторов риска развития жизнеопасных НРС и других сердечно-сосудистых осложнений у больных с хронической ИБС в сочетании с ХБП, а также оценке возможности применения дронедарона и разработке критериев выбора дронедарона как ПАП у больных с персистирующей и пароксизмальной формами ФП представляется обоснованным.

**Цель исследования** у больных с хронической ИБС в сочетании с ХБП улучшить прогнозирование НРС и подходы к медикаментозной коррекции пароксизмальной и персистирующей ФП.

### **Задачи исследования:**

1. Изучить при проспективном наблюдении на основании данных повторного суточного мониторирования электрокардиограммы (СМ ЭКГ) особенности нарушений ритма и проводимости сердца у больных с хронической ИБС в сочетании с ХБП 1-3 стадий; сопоставить их с этиологией почечного поражения и состоянием функции почек .

2. Оценить с использованием комплекса лучевых методов (эхокардиография (ЭхоКГ), мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца) структурно-функциональные параметры сердца.

3. Выявить факторы риска развития и прогрессирования жизнеопасных желудочковых НРС у больных с хронической ИБС в сочетании с ХБП.

4. Выполнить в репрезентативной подгруппе пациентов с различными формами ФП клинико-лабораторные и клинико-инструментальные сопоставления, на основе этого разработать критерии прогнозирования развития сердечно-сосудистых осложнений.

5. Провести проспективное исследование эффективности и безопасности дронедарона у больных с хронической ИБС в сочетании с ХБП (при сохранной и умеренно сниженной функции почек), осложненной пароксизмальной или персистирующей ФП, по его результатам разработать и обосновать критерии эффективности дронедарона у этой категории больных.

*Объект исследования:* нарушения ритма сердца у больных с хронической ИБС в сочетании с ХБП.

*Предмет исследования:* клиническое течение нарушений ритма сердца в целом и пароксизмальной/персистирующей форм ФП в частности под влиянием лечение, включавшего дронедарон.

**Научная новизна.** На основании использования совокупности лучевых методов исследования сердца у больных с хронической ИБС в сочетании с ХБП – отмечена высокая сопоставимость данных МСКТ и МРТ сердца с ЭхоКГ в оценке значений фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ); в то же время, уровни индекса массы миокарда ЛЖ при выполнении МСКТ сердца обычно оказывались ниже таковых, полученных при оценке с помощью ЭхоКГ. У больных с пароксизмальной и персистирующей формами ФП лечение, включавшее дронедарон в дозе 400 мг 2 раза в сутки, наряду с эффективным уменьшением количества эпизодов ФП, приводило к достоверному уменьшению уровней минимальной, максимальной, среднесуточной частоты сердечных сокращений (ЧСС), существенному уменьшению количества суправентрикулярных и желудочковых экстрасистол при достаточной безопасности препарата. Одним из критериев эффективности дронедарона у больных с хронической ИБС в сочетании с ХБП, осложненных пароксизмальной или персистирующей ФП, явилось уменьшение на фоне его приема минимальной и/или максимальной и/или средней ЧСС на 10% и более от исходной.

**Теоретическая и практическая значимость.** У больных с хронической ИБС в сочетании с ХБП установлены факторы риска развития и прогрессирования НРС, определены факторы риска развития сердечно-сосудистых осложнений при ФП, оценены эффективность и безопасность противоаритмического препарата III класса дронедарона при пароксизмальной и персистирующей ФП; а также обоснованы критерии эффективности дронедарона у этой категории больных.

**Методы исследования:** общеклинические, инструментальные: ЭКГ исследование, СМ ЭКГ, трансторакальное ЭхоКГ, МСКТ и МРТ сердца; математико-статистические.

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

1. У больных с хронической ИБС в сочетании с ХБП при СМ ЭКГ с высокой частотой регистрируются различные НРС и нарушения проводимости, в том числе жизнеопасные желудочковые НРС и различные формы ФП.

2. В части случаев при проспективном наблюдении отмечалось развитие или прогрессирование жизнеопасных желудочковых НРС, факторами риска этого явились перенесенный инфаркт миокарда, исходные уровни ФВ ЛЖ  $< 50\%$ , исходное наличие ХБП 3 стадии, исходные уровни индекса конечно-диастолического объема ЛЖ  $\geq 80$  мл/м<sup>2</sup>, наличие выраженной гипертрофии ЛЖ (индекс массы миокарда ЛЖ  $> 130$  г/м<sup>2</sup> у мужчин и  $> 110$  г/м<sup>2</sup> у женщин).

3. Факторами риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных с хронической ИБС в сочетании с ХБП, осложненных ФП, явились возраст  $\geq 65$  лет, исходный размер левого предсердия  $\geq 45$  мм, количество баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 4$ , исходное наличие ХБП 3 стадии.

4. Критериями эффективности дронедарона у больных хронической ИБС в сочетании с ХБП, осложненных пароксизмальной или персистирующей ФП, явились исходный размер левого предсердия  $< 42$  мм, исходный уровень креатинина сыворотки крови  $\leq 140$  мкмоль/л, отсутствие диастолической дисфункции ЛЖ по рестриктивному и псевдонормальному типу, уменьшение минимальной и/или максимальной и/или средней ЧСС на фоне приема дронедарона на  $\geq 10\%$  от исходной.

**Степень достоверности и апробация результатов.** Основные положения диссертации доложены на XIII и XIV Национальных конгрессах кардиологов Украины (Киев, 2012, 2013); Российском национальном конгрессе кардиологов «Кардиология: от науки – к практике» (Санкт-Петербург, 2013), Российском Национальном конгрессе кардиологов (Москва, 2015); международной научно-практической конференции, посвященной 10-летию ГУ «Институт нефрологии НАМН Украины»: «Достижения в нефрологии, диализе и трансплантации почки» (Одесса, 2011); научно-практических конференциях «Актуальні питання нефрології» (Ялта, 2012); «Актуальные проблемы клинической кардиологии» (Донецк,

2012); «Проблемні питання діагностики і лікування хвороб нирок» (Луцк, 2012); «Актуальные вопросы терапии и кардиологии» (Донецк, 2016).

**Внедрение результатов исследования в практику.** Полученные результаты внедрены в практику работы кардиологического, терапевтического и нефрологического отделений КУ «Центральная городская клиническая больница № 1» (г. Донецк), отделения неотложной кардиологии Донецкого клинического территориального медицинского объединения (г.Донецк), педагогический процесс кафедры терапии факультета интернатуры и последипломного образования Донецкого национального медицинского университета им.М.Горького, что подтверждено актами внедрения.

**Публикации результатов исследования.** По материалам диссертации опубликовано 14 работ, из них 6 статей, 2 в изданиях, рекомендованных ВАК (в том числе 2 самостоятельные), 1 глава в монографии «Артериальная гипертензия в современной клинической практике», 7 тезисов в сборниках научно-практических конференций.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 156 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций. Список литературы содержит 246 источников, из них 75 отечественных и 171 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 22 рисунками и содержит 15 таблиц.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Материалы и методы исследования.** Под проспективным наблюдением с 2006 по 2015 гг находилось 139 больных хронической ИБС в сочетании с ХБП. Все они пребывали на амбулаторном наблюдении / лечении в кардиологическом диспансерном отделении Донецкого клинического территориального медицинского объединения. Их средний возраст составил  $61,5 \pm 9,3$  года. Длительность проспективного наблюдения составила от 2 до 8 лет (в среднем  $3,9 \pm 1,3$  лет). Группа контроля включала 35 практически здоровых лиц, не имевших клинических проявлений ИБС, ХБП и НРС, сравнимых с группой пациентов по полу и возрасту.

Диагноз ИБС устанавливали на основании данных о перенесенных ранее инфарктах миокарда, коронарной ангиографии или КТ-коронарной ангиографии, клинических данных, а также результатов нагрузочных электрокардиографических проб. Наличие ХБП констатировали с учетом клинико-лабораторных и инструментальных данных, в соответствии с общепринятыми подходами; стадию ХБП устанавливали с учетом уровней скорости клубочковой фильтрации (СКФ), на основании Рекомендаций Научного общества нефрологов России и Ассоциации нефрологов Украины. Наличие артериальной гипертензии (АГ) и ее степень устанавливали согласно рекомендациям Российского кардиологического общества и

Украинской Ассоциации Кардиологов. Наличие и выраженность хронической сердечной недостаточности (ХСН) определяли согласно классификации, утвержденной экспертами Российского Кардиологического Общества и Ассоциации Кардиологов Украины с выделением клинической стадии, функционального класса (ФК), указанием наличия систолической дисфункции ЛЖ.

Для выявления НРС использовали данные электрокардиограммы (ЭКГ) (аппараты «Юкард-200», Украина; Heart mirror ИКО, Венгрия) и СМ ЭКГ (аппараты «Cardiospy», ЕС-3Н/АВР Венгрия; «Cardiotens», ВТЛ Чехия), а для оценки состояния структуры и функции ЛЖ сердца – комплекс лучевых методов исследования, который включал ЭхоКГ (аппараты «HDI 5000» Phillips, Германия; «ACUSON CV 70», Siemens, Германия; ULTIMA RA «Сономед-400», Россия), МСКТ (21 больной – 64-срезовый мультиспиральный компьютерный томограф (Phillips Brilliance Medical System, Германия) и МРТ сердца (12 больных – томограф Ingenia, Philips, Германия).

Для систематизации полученных результатов была разработана формализованная карта больного, которая включала традиционные разделы (анкета, анамнез, результаты динамических общеклинических и инструментальных исследований, сведения о проводимой терапии).

Проведено проспективное изучение эффективности и безопасности ПАП III класса дронедарона у 31 больного хронической ИБС в сочетании с ХБП, осложненных пароксизмальной или персистирующей формами ФП.

Критериями включения больных в это исследование были: возраст от 30 до 80 лет, наличие хронической ИБС, диагноз которой был установлен на основании клинических и инструментальных данных, наличие ХБП 1-3 стадий (с уровнями СКФ  $> 30$  мл/мин), наличие ФП: пароксизмальной или персистирующей формы, уровни ФВ ЛЖ  $> 40\%$ , прием полноценной органопротекторной и антитромботической терапии, для женщин репродуктивного возраста – использование адекватной контрацепции, наличие нарушений функции щитовидной железы, готовность к участию в исследовании и наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании.

Схема протокола исследования представлена на рисунке 1. Как видно из рисунка, после отбора больных, а также проведения общеклинических, биохимических исследований, ЭхоКГ и СМ ЭКГ, больным в дополнение к стандартной терапии назначали дронедарон в фиксированной дозе – по 400 мг 2 раза в сутки. Продолжительность приема этого препарата составила 1 год. Через 5-7 дней лечения оценивали клинические особенности, регистрировали ЭКГ и определяли стандартные лабораторные показатели (в т.ч. биохимические); в последующем визиты больных осуществлялись ежемесячно (осмотр, регистрация ЭКГ). На 12 неделе и по завершении наблюдения выполняли лабораторные исследования и СМ ЭКГ. Кроме того,

при завершении наблюдения повторяли ЭхоКГ. На каждом визите оценивали переносимость препарата.

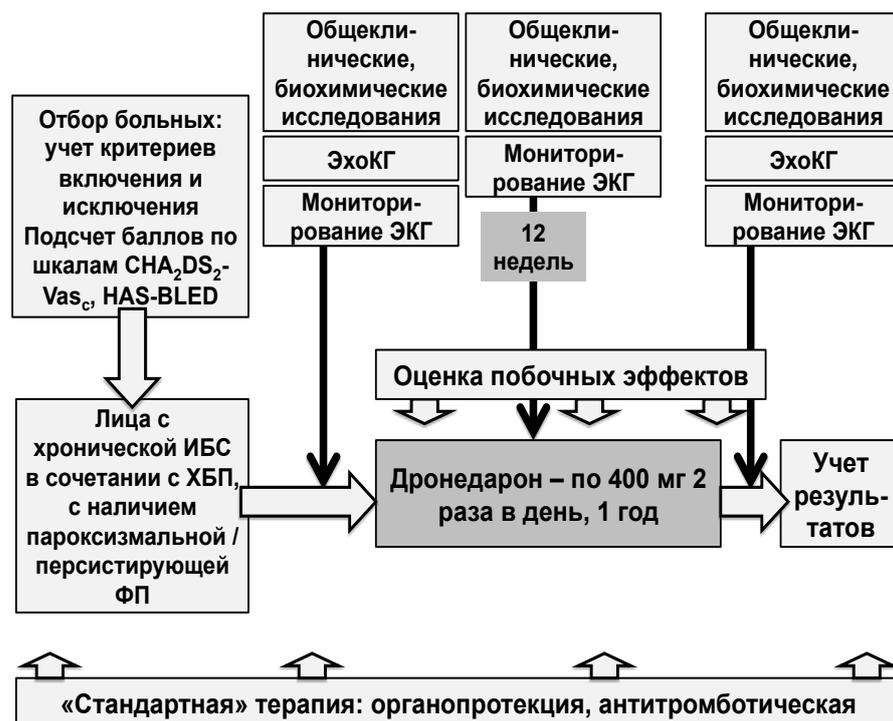


Рисунок 1. Схема протокола применения дронедарона у больных хронической ИБС в сочетании с ХБП, осложненных пароксизмальной или персистирующей формами ФП.

Статистическую обработку материала проводили с применением статистических пакетов прикладных программ «Statistica 6.1», «MedCalc 11.6» и авторской программы «MedStat». Эти программы включают в себя все алгоритмы одномерного и многомерного статистического анализа, параметрических и непараметрических сравнений статистических совокупностей. Описательные характеристики представляли в виде средних  $\pm$  стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ), категориальные данные представляли в виде процентов (%). При расчете абсолютного и относительного рисков использовалось угловое преобразование Фишера с поправкой Йейтса. Все различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования.** Среди обследованных больных перенесенный инфаркт миокарда имел место у 47 (33,8 %) больных; стабильная стенокардия напряжения была представлена в 66 (47,5 %) случаев; в 26 (18,7 %) наблюдениях в анамнезе были перенесенные процедуры коронарной реваскуляризации. Существенных отличий в частоте указанных особенностей ИБС в подгруппах лиц с ХБП 1-2 стадии и ХБП 3 стадии нами не выявлено. У 133 (95,7 %) больных имела место АГ (1 степени – у 28 (20,1 %), 2 степени – у 81 (58,3 %) и 3 степени – у 24 (17,3 %). АГ была представлена I стадией в 2 (1,4 %) наблюдениях, II стадией – в 80 (57,6 %) и

III стадией – в 51 (36,7 %). Клинические проявления ХСН имели место в 86 (61,9%) случаев, в том числе ФК I – в 52 (37,4 %), ФК II – в 25 (18,0 %) и ФК III – в 9 (6,5 %). Уровни ФВ ЛЖ в пределах 35-50 % имели место в 11 (7,9%) наблюдениях, у остальных пациентов они составляли > 50%. Среди вариантов ХБП были представлены хронический пиелонефрит (инфекции мочевой системы) – у 39 (28,1 %), гипертензивная нефропатия – у 32 (23,0 %), диабетическая нефропатия – у 26 (18,7 %) и первичный хронический гломерулонефрит – у 21 (15,1 %).

В таблице представлены особенности НРС у обследованных больных (по данным ЭКГ и СМ ЭКГ).

Таблица

Особенности нарушений ритма сердца у обследованных лиц (n, % <sup>#</sup>)

Нарушения ритма и проводимости сердца	Группы больных ИБС с ХБП		
	Всего (n=139)	ХБП 1-2 ст (n=70)	ХБП 3 ст (n=69)
<b>Наджелудочковые нарушения ритма:</b>			
Экстрасистолия – всего	108 (77,7)	54 (77,1)	54 (78,3)
Частые экстрасистолы <sup>++</sup>	56 (40,3)	25 (35,7)	31 (44,9)
Парные, групповые	46 (33,1)	23 (32,9)	23 (33,3)
Полиморфные	36 (25,9)	16 (22,9)	20 (28,9)
Ранние (R / T)	11 (7,9)	3 (4,3)	8 (11,6)
Алгоритмии	40 (28,8)	18 (25,7)	22 (31,9)
ФП	48 (34,5)	22 (31,4)	26 (37,7)
Трепетание предсердий	1 (0,7)	0 (0)	1 (1,4)
Пароксизмы иных тахикардий с узкими QRS	8 (5,8)	3 (4,3)	5 (7,2)
Синдромы предвозбуждения желудочков	9 (6,5)	4 (5,7)	5 (7,2)
<b>Желудочковые нарушения ритма:</b>			
Экстрасистолия – всего	97(69,8)	51(72,9)	46(66,7)
Частые экстрасистолы <sup>++</sup>	63(45,3)	33(47,1)	30(43,5)
Парные, групповые	19(13,7)	8(11,4)	11(15,9)
Полиморфные	33(23,7)	15(21,4)	18(26,1)
Ранние (R / T)	14 (10,1)	5 (7,1)	9 (13,0)
Алгоритмии	65(46,8)	40(57,1)	25(36,2)

Примечания: 1. <sup>#</sup> – процент от количества больных в группе, 2. <sup>+</sup> – до 30 эктопических комплексов в час, 3. <sup>++</sup> – более 30 эктопических комплексов в час.

Среди выявленных НРС с достаточно высокой частотой были представлены наджелудочковые экстрасистолы, в том числе, частые (40,3%), парные и групповые (33,1%), полиморфные (25,9%), а также алгоритмии

(28,8%). Обращает внимание довольно высокая частота выявления ФП (34,5%); столь существенное количество таких лиц объясняется особенностями их отбора. Существенных отличий в частоте анализировавшихся наджелудочковых НРС в зависимости от состояния функции почек не отмечено. Данные литературных источников достаточно широко разнятся в отношении распространенности наджелудочковых НРС у лиц с ХБП: при сохранной функции почек, по данным СМ ЭКГ, распространенность этих аритмий многими авторами оценивается как близкая к таковой у практически здоровых лиц; в то же время, при умеренном снижении функции почек часть исследователей отмечает увеличение частоты наджелудочковых аритмий, другие авторы – связи нарушений ритма со степенью хронической азотемии не усматривают (Дядык А.И. и соавт., 2009; Иванов Д.Д., 2010; Maisel A.S. et al., 2010; Roberts P.R., Green D., 2011; Hundae A., McCullough P.A., 2014).

Среди желудочковых НРС также довольно часто были представлены частые желудочковые экстрасистолы (45,3%), полиморфные желудочковые экстрасистолы (23,7%), а также аллоритмии (46,8%); несколько реже имели место парные и групповые желудочковые экстрасистолы (13,7%). В 6 случаях при СМ ЭКГ регистрировались «пробежки» неустойчивой желудочковой тахикардии длительностью до 20 секунд. Особенности желудочковых НРС существенно не зависели от этиологии ХБП и состояния функции почек. Здесь также имеется разноречивость литературных данных, касающихся распространенности желудочковых аритмий при ХБП: в одних сообщениях зависимость между состоянием функции почек (у додиализных больных), с одной стороны, и частотой выявления и тяжестью желудочковых аритмий, с другой стороны, отмечалась, в других работах – не выявлялась (Vazquez E. et al., 2009; Wizemann V. et al., 2010). Возможно, что подобная неоднородность результатов связана, в первую очередь, с особенностями подбора обследуемых в разных работах.

Для наблюдавшихся 139 больных с хронической ИБС и ХБП проведен анализ факторов риска развития и прогрессирования жизнеопасных желудочковых НРС (включая желудочковые экстрасистолы «высоких градаций» – парные, групповые, полиморфные/политопные и ранние). По данным серийных СМ ЭКГ, эти виды желудочковых НРС регистрировались в начале наблюдения и/или в процессе и /или при его завершении – в 67 наблюдениях (48,2%). Проведено сравнение изучавшихся клинико-лабораторных и инструментальных параметров в этой подгруппе в сравнении с теми лицами, у которых подобные нарушения ритма при СМ ЭКГ не были зафиксированы ни разу (72 пациента). Не отмечено существенных отличий между этими подгруппами в распределении их по полу, по этиологии ХБП, по ФК стенокардии и ХСН, по средним значениям систолического артериального давления (АД), гемоглобина, липидных показателей, отношения Е/А трансмитрального кровотока ( $p>0,05$ ). Однако, между

группами имелись существенные отличия по возрасту (без жизнеопасных желудочковых НРС –  $54,4 \pm 6,2$  лет; с жизнеопасными НРС –  $69,2 \pm 4,9$  лет); средним уровням ФВ ЛЖ (соответственно  $57,4 \pm 6,9\%$  против  $52,3 \pm 9,6\%$ ;  $p < 0,05$ ); индекса конечно-диастолического размера ЛЖ (соответственно  $62,8 \pm 8,0$  см/м<sup>2</sup> против  $84,3 \pm 22,5$  см/м<sup>2</sup>;  $p < 0,05$ ); также по частоте перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) (соответственно 19 (40,4%) против 28 (59,6%);  $p < 0,05$ ); ХБП 3 стадии (соответственно 21 (30,4 %) против 48 (69,6 %);  $p < 0,05$ ); выраженной гипертрофии ЛЖ (соответственно 17 (35,4 %) против 31 (64,6 %);  $p < 0,05$ ) и сахарного диабета (соответственно 14 (37,8 %) против 23 (62,2 %),  $p < 0,05$ ). Дополнительно была проведена оценка риска развития/ прогрессирования жизнеопасных желудочковых НРС с применением анализа качественных данных (расчет абсолютного и относительного риска с использованием статистических критериев оценки – угловое преобразование Фишера с поправкой Йейтса). На основании этого анализа установлено, что абсолютный риск развития жизнеопасных желудочковых НРС статистически значимо отличался в группе больных, имевших ИБС с ХБП, с: (1) перенесенным ИМ – 51,8 (ДИ: 40,1-63,9)% по сравнению с лицами без ИМ – 26,4 (ДИ: 16,8-37,3)%,  $p < 0,05$ ; (2) исходными уровнями ФВ ЛЖ  $< 50\%$  – 54,3 (ДИ: 43,3-64,6)% по сравнению с больными с ФВ ЛЖ  $\geq 50\%$  – 19,4 (ДИ: 9,1-29,5)%,  $p < 0,05$ ; (3) наличием ХБП 3 стадии – 71,6 (ДИ: 60,1-81,9)% по сравнению с лицами с ХБП 1-2 стадий – 29,2 (ДИ: 19,2-40,3)%,  $p < 0,05$ ; (4) исходными уровнями индекса конечно-диастолического объема (ИКДО) ЛЖ  $\geq 80$  мл/м<sup>2</sup> – 72,5 (ДИ: 61,6-83,2)% по сравнению с больными с исходными уровнями ИКДО ЛЖ  $< 80$  мл/м<sup>2</sup> – 29,7 (ДИ: 19,1-40,6)%,  $p < 0,05$ ; (5) наличием выраженной гипертрофии ЛЖ – 46,3 (ДИ: 34,3-58,4)% по сравнению с больными без таковой – 23,6 (ДИ: 14,4-33,9)%,  $p < 0,05$ .

Расчет выявил статистически значимое повышение риска развития жизнеопасных желудочковых НРС в группе больных с наличием перенесенного ИМ в 1,98 (ДИ: 1,11-3,03) раза по сравнению с группой лиц без такового ( $p < 0,05$ ); с исходными уровнями ФВ ЛЖ  $< 50\%$  в 2,66 (ДИ: 1,64-3,69) раза по сравнению с лицами, имевшими ФВ ЛЖ  $\geq 50\%$  ( $p < 0,001$ ); с наличием ХБП 3 стадии в 2,46 (ДИ: 1,66-3,63) раза по сравнению с группой больных с ХБП 1-2 стадий ( $p < 0,001$ ), с исходными уровнями ИКДО ЛЖ  $\geq 80$  мл/м<sup>2</sup> в 2,43 (ДИ: 1,59-3,55) раза по сравнению с имевшими ИКДО ЛЖ менее 80 мл/м<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ), а также в группе с выраженной гипертрофией ЛЖ в 1,96 (ДИ: 1,20-3,20) раза по сравнению с группой без выраженной гипертрофии ЛЖ ( $p = 0,009$ ).

Факторами риска развития или прогрессирования жизнеопасных желудочковых НРС у лиц с хронической ИБС и ХБП явились: перенесенный ИМ; исходные уровни ФВ ЛЖ  $< 50\%$ ; исходное наличие ХБП 3 стадии; исходные уровни ИКДО  $\geq 80$  мл/м<sup>2</sup>; наличие выраженной гипертрофии ЛЖ. Полученные у анализируемой категории больных данные о связи риска

развития или прогрессирования жизнеопасных желудочковых НРС с перенесенным ИМ и снижением ФВ ЛЖ соответствуют приводимым другими исследователями (Игнатенко Т.С., 2010; deNaan S. et al., 2010). Что же касается связи этого риска со стадией ХБП, то о повышении риска в литературных источниках обычно сообщается для ХБП 4-5 стадий (Mataradzija A. et al., 2010; Pun P.H., 2014), в то время как у обследованных лиц указанная динамика риска отмечена уже для ХБП 3 стадии. Не все авторы отмечают зависимость жизнеопасных желудочковых НРС с наличием дилатации и гипертрофии ЛЖ (Roberts P.R., 2011; Sciacqua A. et al., 2014).

Особое внимание в работе уделено изучению особенностей ФП. Это связано с высокой распространенностью этой аритмии (как в общей популяции, так и среди лиц с ХБП и с ИБС), ее существенным негативным влиянием на ближайший и отдаленный прогноз. ФП была выявлена у 48 больных. Среди форм ФП отчетливо преобладала пароксизмальная (72,9% от 48 пациентов), существенно реже были представлены персистирующая (16,7%) и перманентная (10,4%) формы. О подобном распределении относительной частоты разных форм ФП у лиц с сохранной и сниженной функцией почек сообщают и другие авторы (Сычев О.С., 2011; Lip G.Y., 2011). Среди лиц с ФП в целом доля мужчин была несколько меньше, чем доля женщин; такое же соотношение между полами имело место для лиц с количеством эпизодов ФП > 2 в месяц; в то же время, среди лиц с ФП, имевших дилатацию левого предсердия, отмечалось некоторое преобладание мужчин. Во всех анализированных категориях больных с ФП отмечалось статистически значимое преобладание лиц в возрасте > 60 лет над более молодыми. При анализе особенностей ИБС среди больных с ФП отмечено, что от 29,7% до 32,3% среди них составляли постинфарктные лица, а от 39,6% до 50% – лица со стабильной стенокардией II-III ФК (существенных отличий между отдельными группами больных с ФП по этим характеристикам не было). Среди лиц с ФП в целом нормальные уровни АД имели место лишь в 10,4% случаев, в то время как АГ 1 и 2 степени отмечена в 50,0%, а АГ 3 степени – в 39,6% случаев. При оценке особенностей ХБП отмечено, что у 25,0% больных с ФП имела место диабетическая нефропатия, у 29,2% – гломерулонефрит, у 20,8% – гипертензивная нефропатия и у 25,0% – хронический пиелонефрит и другие ХБП ( $p > 0,05$ ).

За период наблюдения среди 48 больных, имевших различные формы ФП, было зафиксировано развитие следующих сердечно-сосудистых осложнений: дилатации левого предсердия на  $\geq 10\%$  в сравнении с исходной величиной – у 5 (10,4%); развитие или нарастание на  $\geq 1$  ФК клинических проявлений ХСН – у 7 (14,6%); возникновение тромбоэмболических осложнений – у 4 (8,3%); госпитализации вследствие сердечно-сосудистых причин – у 9 (18,8%); смерть от сердечно-сосудистых причин – у 4 (8,3%). Суммарно развитие каких-либо из этих сердечно-сосудистых осложнений было отмечено у 19 больных (39,6%); у одного и того же больного в течение

периода наблюдения могло развиваться более одного из перечисленных сердечно-сосудистых осложнений. Проведено сравнение изучавшихся клинико-лабораторных и инструментальных параметров у 19 больных с ФП с развившимися в течение наблюдения перечисленными выше сердечно-сосудистыми осложнениями в сравнении с теми больными, у которых такие осложнения в ходе наблюдения не были отмечены (29 человек). Не выявлено существенных отличий между этими подгруппами в зависимости от формы ФП, от ЧСС во время приступа и от количества эпизодов ФП (для больных с пароксизмальной или персистирующей ФП), все  $p > 0,05$ . Между группами имелись существенные отличия по возрасту (без сердечно-сосудистых осложнений –  $61,6 \pm 7,2$ , с этими осложнениями –  $72,1 \pm 2,7$ ,  $p < 0,05$ ); исходному размеру левого предсердия  $\geq 45$  мм (соответственно – у 3- 10,3% против 6 – 31,6%,  $p < 0,05$ ); баллам по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 4$  (соответственно – у 5 – 17,2% против 16 – 84,2%,  $p < 0,05$ ); по наличию ХСН ранее (соответственно – у 6 – 20,7% против 11 – 57,9%  $p < 0,05$ ) и тромбоэмболических осложнений в анамнезе (соответственно – у 2 – 6,9% против 5– 26,3%,  $p < 0,05$ ), наличию ХБП 3 стадии (соответственно – у 8 – 27,6% против 18 – 94,7%,  $p < 0,05$ ).

На основании проведенного расчета установлено, что риск развития сердечно-сосудистых осложнений при хронической ИБС и ХБП, осложненных ФП, статистически значимо отличался в группах больных, имевших: (1) возраст  $\geq 65$  лет – 51,8 (ДИ: 40,1-63,9)% по сравнению с лицами младше 65 лет – 26,4 (ДИ: 16,8-37,3)%,  $p < 0,05$ ; (2) исходный размер левого предсердия  $\geq 45$  мм – 54,3 (ДИ: 43,3-64,6)% по сравнению с лицами, имевшими размер левого предсердия  $< 45$  мм – 20,4 (ДИ: 10,1-29,5)%,  $p < 0,05$ ; (3) количество баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 4$  – 55,1 (ДИ: 40,5-67,5)% по сравнению с лицами, имевшими  $< 4$  баллов по этой шкале 19,2 (ДИ: 9,6-30,1)%,  $p < 0,05$ ; (4) наличием ХБП 3 стадии – 61,2 (ДИ: 50,1-71,3)% по сравнению с лицами с ХБП 1-2 стадий – 26,6 (ДИ: 12,6-35,8)%,  $p < 0,05$ ;

Расчет отношения рисков выявил статистически значимое повышение риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных с хронической ИБС с ХБП, осложненных ФП, в группе возрастом 65 лет и старше в 1,96 (ДИ: 1,12-3,09) раза по сравнению с группой младше 65 лет ( $p < 0,05$ ); с исходным размером левого предсердия  $\geq 45$  мм в 2,64 (ДИ: 1,52-3,69) раза по сравнению с группой с размером левого предсердия менее 45 мм ( $p < 0,001$ ); с количеством баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 4$  в 2,69 (ДИ: 1,66-3,99) раза по сравнению с группой пациентов, имевших менее 4 баллов по этой шкале ( $p < 0,001$ ); а также с наличием ХБП 3 стадии в 2,22 (ДИ: 1,58-3,61) раза по сравнению с группой пациентов с ХБП 1-2 стадий ( $p < 0,001$ )

Факторами риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных с хронической ИБС с ХБП, осложненных ФП, явились: возраст  $\geq 65$  лет; исходный размер левого предсердия  $\geq 45$  мм; количество баллов по

шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 4$ ; исходное наличие ХБП 3 стадии. Часть из этих факторов соответствует выявляемым другими исследователями (возраст, дилатация левого предсердия, баллы по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc) (Драпкина О.М., Емельянов А.В., 2013; Ногіо Т. et al., 2010). В то же время важно, что у анализируемой популяции больных повышение риска развития сердечно-сосудистых осложнений отмечено у лиц с выраженной ( $\geq 45$  мм) дилатацией левого предсердия, а также с 4 и более баллами по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, что представляет некоторое отличие от градаций этих параметров, приводимых в других работах (Reinecke H., et al., 2015). Кроме того, существуют разночтения и во мнениях относительно повышения риска у лиц со сниженной функцией почек: так, часть авторов указывает, что умеренная степень почечной недостаточности не ассоциирована с его нарастанием (а оно преимущественно отмечается лишь для диализной категории больных) (Wizemann V. et al., 2010); другие же в число больных с повышением такого риска включают практически всех больных с СКФ  $< 60$  мл/мин (Дядык А. И. и соавторы, 2009; Pallazuoli A., Ronco C., 2011).

Дронедарон использовался нами для контроля ритма у 31 больного (22 женщины и 9 мужчин в возрасте от 44 до 79 лет, средний возраст –  $64,6 \pm 8,2$  лет). ХБП 1-2 стадии имела место у 48,4% больных, 3 стадии – у 51,6% больных. У 32,3% ХБП была представлена диабетической нефропатией, у 35,5% – хроническим гломерулонефритом, у 19,3% – гипертензивной нефропатией, у 12,9% – хроническим пиелонефритом. ФП у 77,4% больных была представлена как пароксизмальная, у 22,6% – как персистирующая.

При проспективном изучении эффективности и безопасности дронедарона ни у одного из больных (как на момент начала этого исследования, так и в процессе наблюдения – при тщательном врачебном и лабораторно-инструментальном контроле) не было уровней СКФ менее 30 мл/мин и ФВ ЛЖ менее 40%, брадикардии с частотой менее 55 в минуту, атриовентрикулярных блокад II-III степеней, синдрома слабости синусового узла, наличия тяжелых поражений печени. До начала применения дронедарона и на 5-7 день от начала его приема определяли уровень креатинина плазмы крови, а дальнейший контроль состояния функции почек проводили с частотой 1 раз в 3-6 месяцев. В целом по группе больных отсутствовали существенные изменения показателей функции почек (креатинин исходно  $129,6 \pm 24,0$  мкмоль/л, через 5-7 дней –  $137,9 \pm 26,7$  мкмоль/л, через 12 месяцев  $128,8 \pm 23,3$  мкмоль/л,  $p > 0,05$ ; СКФ исходно  $58,2 \pm 15,2$  мл/мин, через 12 месяцев  $57,6 \pm 12,9$  мл/мин,  $p > 0,05$ ), а также значимые сдвигов этих параметров при индивидуальной их оценке (ни в одном из наблюдений в течение 12 месяцев лечения уровни СКФ не снизились более чем на 5% по сравнению с исходной величиной). Кроме того, имел место стабильный характер параметров мочевого синдрома в процессе наблюдения с практически константными уровнями протеинурии и гематурии в течение всего срока применения лечебного режима,

содержащего дронедазон. Обращает на себя внимание отмеченная тенденция (без достижения уровня статистической значимости) к небольшому увеличению значений аминотрансфераз в сроке 12 недель лечения; этот эффект был транзиторным и нивелировался в последующем без необходимости изменения лечебной тактики.

При СМ ЭКГ на фоне приема терапии, включавшей дронедазон, у 31 больного с хронической ИБС в сочетании с ХБП, имеющих пароксизмальную/персистирующую ФП в течение периода наблюдения было выявлено достоверное уменьшение минимальной ЧСС (от  $55,3 \pm 9,8$  ударов в минуту до  $51,1 \pm 9,9$  в минуту), максимальной ЧСС (от  $111,5 \pm 29,6$  до  $95,7 \pm 21,5$  сокращений в минуту) и средней ЧСС (от  $74,7 \pm 14,1$  до  $66,7 \pm 12,0$  сокращений в минуту), к 12 неделе, а также к 12 месяцу наблюдения, что представлено на рисунке 2

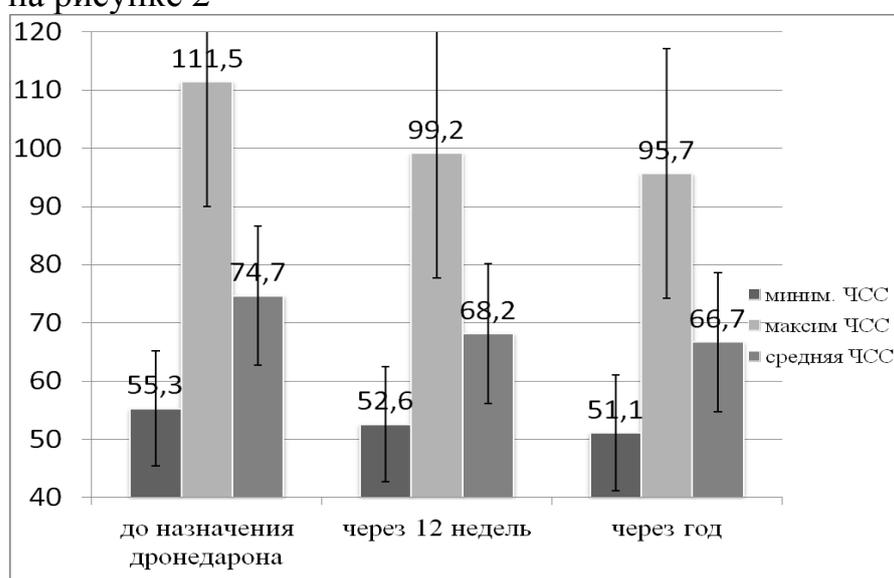


Рисунок 2. Динамика ЧСС при СМ ЭКГ.

Отмечена тенденция (не достигшая уровня статистической значимости) к увеличению интервала PQ (от  $154,0 \pm 28,0$  мс до  $159,5 \pm 28,0$  мс). Кроме того, имелось умеренное увеличение продолжительности интервала QTc (от  $368,5 \pm 20,1$  мс до  $382,8 \pm 22,9$  мс, через 12 месяцев); ни в одном из наблюдений не отмечено развития брадикардии с ЧСС менее 40 в минуту, вентрикулярных пауз длительностью более 2000 мс, атриовентрикулярных блокад 2-3 степени.

На фоне приема терапии, включавшей дронедазон, эпизоды ФП у 19,4% больных к концу 12 недели наблюдения при СМ ЭКГ уже не регистрировались, к концу 1 года наблюдения они не выявлялись (по данным СМ ЭКГ и дневников) уже у 32,3% больных; среди них были лица, исходно имевшие как пароксизмальную, так и персистирующую ФП. У остальных больных количество эпизодов ФП в сутки на фоне применения терапии, включавшей дронедазон, достоверно снизилось (от  $5,97 \pm 4,0$  до  $2,33 \pm 1,4$ ; снижение на 61,0%;  $p < 0,05$ ), также уменьшились их средняя

продолжительность (от  $136,4 \pm 130,7$  до  $12,8 \pm 19,2$  минут,  $p < 0,05$ ) и частота желудочковых сокращений во время эпизодов ФП (от  $145,3 \pm 24,9$  до  $88,9 \pm 28,4$  сокращений в минуту,  $p < 0,05$ ). Здесь же отметим, что по данным дневников, эпизоды ФП на фоне приема дронедарона лучше переносились больными. Полученные данные частично соответствуют приводимым в крупных рандомизированных контролируемых исследованиях (DAFNE, ADONIS / EURIDIS) (Singh B.N. et al., 2007; Christiansen C.B. et al., 2010; Duray G.Z. et al., 2010; Hohnloser S.H., 2014). Однако у обследованных лиц отмечено уменьшение продолжительности эпизодов ФП, а также улучшение переносимости эпизодов ФП на фоне применения дронедарона – о подобных данных литературные источники не сообщают.

Среди 31 больных, принимавших дронедарон, имелась категория лиц (3 – 9,7%), которые в течение 12 месяцев терапии хотя и имели удовлетворительную ее переносимость, но не продемонстрировали каких-либо позитивных результатов лечения (т.е., не имели уменьшения количества, продолжительности эпизодов ФП, а также снижения ЧСС в ходе этих пароксизмов). Вероятно, эти больные могут быть рассмотрены как «неответчики» на дронедарон; при анализе этой группы каких-либо особенностей (возможно, ввиду ее немногочисленности), отличающих ее от «ответчиков», не было отмечено.

Представляется существенным выявленное на фоне терапии, включавшей дронедарон, достоверное снижение количества желудочковых экстрасистол (от  $454,9 \pm 351,6$  до  $160,9 \pm 312,2$  в сутки,  $p < 0,05$ ) и суправентрикулярных экстрасистол (от  $770,7 \pm 990,4$  до  $203,2 \pm 335,9$  в сутки,  $p < 0,05$ ). Подобные этим данные не были ранее представлены в доступной литературе по дронедарону. Наличие у дронедарона способности уменьшать количество экстрасистол (как суправентрикулярных, так и вентрикулярных) вполне объяснимо: он является эффективным противоаритмическим препаратом III класса с дополнительными электрофизиологическими эффектами прочих противоаритмических классов (Hohnloser S.H., 2014), поэтому возможность подавления им наряду с ФП также и экстрасистолии представляется совершенно естественной. В то же время, этот эффект препарата является лишь дополнительным; его не используют как противоаритмическое средство у лиц с экстрасистолией. Тем не менее, то, что дронедарон наряду с коррекцией ФП еще и упорядочивает ритм, уменьшая экстрасистолию, кажется ценным дополнением к его эффектам у больных разных категорий (ИБС, сахарный диабет, ХБП).

Проведено сравнение изучавшихся клинко-лабораторных и инструментальных параметров у больных с пароксизмальной или персистирующей ФП, у которых дронедарон оказался эффективным (с полным устранением эпизодов ФП или их уменьшением в  $\geq 2$  раза в ходе лечения – 18 больных) в сравнении с теми больными, подобного эффекта от применения дронедарона у которых не было отмечено в течение периода

наблюдения. Не выявлено существенных отличий между этими подгруппами в зависимости от количества баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc и HAS-BLED, от возраста и наличия в анамнезе инфаркта миокарда (все  $p > 0,05$ ).

Однако, между этими группами имелись достоверные отличия ( $p < 0,05$ ) по исходному размеру левого предсердия (в подгруппе, где дронедазон был эффективен – у 13 (72,2%) больных размер левого предсердия оказался  $< 42$  мм; а в подгруппе, где препарат был неэффективен – лишь у 6 (46,2%)); по уровню креатинина сыворотки крови ( $\leq 140$  мкмоль/л соответственно – у 13 (72,2%) против 5 (38,5%)), по отсутствию сахарного диабета 2 типа (соответственно – у 15 – 83,3% против 6 – 46,2%); по отсутствию ХСН II ФК (соответственно – у 18 – 100,0% против 10 – 76,9%); по отсутствию диастолической дисфункции ЛЖ по рестриктивному и псевдонормальному типу (соответственно – у 14 – 77,8% против 5 – 38,5%); по уменьшению минимальной и/или максимальной и/или средней ЧСС на фоне приема дронедазона на 10% и более от исходной (соответственно – у 18 – 100,0% против 9 – 69,2%).

На основании расчета абсолютного и относительного риска установлено, что эффективность дронедазона у больных с пароксизмальной / персистирующей ФП, статистически значимо отличалась в группе больных, имевших: (1) исходный размер левого предсердия  $< 42$  мм 72,2 (ДИ: 48,2-90,9)% по сравнению с лицами имевшими размер левого предсердия  $\geq 42$  мм – 36,2 (ДИ: 18,5-55,2)%,  $p < 0,05$ ; (2) исходный уровень креатинина сыворотки крови  $\leq 140$  мкмоль/л – 71,8 (ДИ: 47,4-90,1)% по сравнению с лицами с креатинином сыворотки крови более 140 мкмоль/л – 38,5 (ДИ: 21,9-52,2)%,  $p < 0,05$ ; (3) отсутствие диастолической дисфункции ЛЖ по рестриктивному и псевдонормальному типу – 55,1 (ДИ: 40,5-67,5%) % по сравнению с лицами, имевшими данные варианты диастолической дисфункции ЛЖ 19,2 (ДИ: 9,6-30,1%) % ,  $p < 0,05$ ; (4) уменьшение минимальной и/или максимальной, и/или средней ЧСС на фоне приема дронедазона на 10% и более от исходной – 49,4 (ДИ: 38,1-61,5)% по сравнению с лицами, не имевшими такой динамики ЧСС в ходе лечения – 23,3 (ДИ: 11,2-34,1) %  $p < 0,05$ .

Расчет отношения рисков выявил статистически значимое повышение эффективности дронедазона у больных с пароксизмальной/персистирующей ФП в группе больных с исходным размером левого предсердия  $< 42$  мм в 1,99 (ДИ: 1,58-2,99) раза по сравнению с имевшими размер левого предсердия  $\geq 42$  мм и более ( $p < 0,05$ ); с исходным уровнем креатинина сыворотки крови  $\leq 140$  мкмоль/л в 1,86 (ДИ: 1,21-2,72) раза по сравнению с больными с уровнями креатинина сыворотки крови более 140 мкмоль/л ( $p < 0,05$ ); при отсутствии диастолической дисфункции ЛЖ по рестриктивному и псевдонормальному типу в 2,86 (ДИ: 1,76-3,91) раза по сравнению с имевшими данные типы диастолической дисфункции ЛЖ ( $p < 0,001$ ); а также при уменьшении минимальной и/или максимальной, и/или средней ЧСС на

фоне приема дронедарона на 10% и более от исходной в 2,12 (ДИ:1,33-3,21) раза по сравнению с группой больных с меньшим урежением ЧСС ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, критериями эффективности дронедарона у больных с хронической ИБС с ХБП, имеющих пароксизмальную или персистирующую форму ФП, явились: исходный размер левого предсердия  $< 42$  мм; исходный уровень креатинина сыворотки крови  $\leq 140$  мкмоль/л; отсутствие диастолической дисфункции ЛЖ по рестриктивному и псевдонормальному типу; уменьшение минимальной и/или максимальной и/или средней частоты сердечных сокращений на фоне приема дронедарона на 10% и более от исходной. Если первые два из этих критериев (отсутствие даже небольшой дилатации левого предсердия и выраженной степени почечной дисфункции) находят соответствие в литературных данных [Sciacqua A. et al., 2014], то по поводу связи противоаритмической эффективности дронедарона с диастолическими нарушениями ЛЖ и с динамикой ЧСС на фоне его применения – сколько-нибудь отчетливых данных в доступной литературе выявить не удалось. Полагаем, что связь эффективности дронедарона с отсутствием выраженных нарушений диастолической функции ЛЖ может носить вторичный характер (отражая известную связь эффективности противоаритмических препаратов при ФП с размером левого предсердия [Rosa G.M. et al., 2014]). Возможно, отмеченная зависимость эффективности дронедарона от динамики ЧСС может быть объяснена наличием у препарата комплексного электрофизиологического действия и вероятной связью между его отрицательным хронотропным и подавляющим ФП эффектами.

## ВЫВОДЫ

В диссертации проведено теоретическое обобщение и достигнуто решение научной задачи – у больных хронической ИБС в сочетании с ХБП при проспективном наблюдении определены особенности и установлены факторы риска развития / прогрессирования жизнеопасных желудочковых НРС; для больных с ФП определены факторы риска развития сердечно-сосудистых осложнений; обоснованы критерии эффективности дронедарона для больных с пароксизмальной или персистирующей формами ФП.

1. На основании данных СМ ЭКГ среди 139 больных хронической ИБС в сочетании с ХБП наджелудочковая экстрасистолия регистрировалась в 77,7% случаев, ФП – в 34,5%, пароксизмы иных тахикардий с узкими комплексами QRS – в 5,8%, желудочковая экстрасистолия – в 69,8% (в т.ч. парная / групповая – в 13,7%, полиморфная – в 23,7%), различные нарушения проводимости отмечены в 32,5%.

2. При проспективном наблюдении продолжительностью  $3,9 \pm 1,3$  года развитие или прогрессирование жизнеопасных желудочковых НРС было отмечено в 48,2% случаев; факторами риска этого явились перенесенный инфаркт миокарда, исходные уровни ФВ ЛЖ  $< 50\%$ , исходное наличие ХБП 3 стадии, исходные уровни ИКДО ЛЖ  $\geq 80$  мл/м<sup>2</sup>, наличие выраженной

гипертрофии ЛЖ (индекс массы миокарда ЛЖ  $> 130 \text{ г/м}^2$  у мужчин и  $> 110 \text{ г/м}^2$  у женщин).

3. Среди 48 больных с ФП пароксизмальная форма выявлена у 72,9%, персистирующая – у 16,7%, перманентная – у 10,4%. За время наблюдения сердечно-сосудистые осложнения развились у 39,6% этих больных. Факторами риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных хронической ИБС с ХБП, осложненных ФП, оказались возраст  $\geq 65$  лет, исходный размер левого предсердия  $\geq 45$  мм, количество баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 4$ , исходное наличие ХБП 3 стадии.

4. Эффективность применения ПАП III класса дронедарона у 31 больного с пароксизмальной или персистирующей ФП (с устранением эпизодов ФП или уменьшением их количества не менее чем в 2 раза) составила 58,1%.

5. Критериями эффективности дронедарона у больных с пароксизмальной или персистирующей ФП явились: исходный размер левого предсердия  $< 42$  мм, исходный уровень креатинина сыворотки крови  $\leq 140$  мкмоль/л, отсутствие диастолической дисфункции ЛЖ по рестриктивному и псевдонормальному типу, уменьшение минимальной и/или максимальной и/или средней ЧСС на фоне приема дронедарона на 10% и более от исходной.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для использования в работе кардиологических и терапевтических отделений, отделов и кабинетов функциональной диагностики, кардиологов и терапевтов амбулаторного приема – у больных хронической ИБС в сочетании с ХБП рекомендовано проведение СМ ЭКГ (в ряде случаев – повторного) с целью выявления и установления особенностей нарушений ритма и проводимости сердца. Этим больным для оценки особенностей структуры и функции камер сердца и их сопоставления с выявленными нарушениями ритма сердца рекомендуется проведение ЭхоКГ, а в части случаев – МСКТ и/или МРТ сердца.

2. Диспансерное наблюдение за больными хронической ИБС в сочетании с ХБП должно осуществляться кардиологом (терапевтом) и нефрологом. Высокий риск развития и прогрессирования жизнеопасных желудочковых НРС определяется наличием следующих факторов: перенесенного инфаркта миокарда, исходных уровней ФВ ЛЖ  $< 50\%$ , исходного наличия ХБП 3 стадии, исходных уровней индекса конечно-диастолического объема ЛЖ  $\geq 80 \text{ мл/м}^2$ , наличия выраженной гипертрофии ЛЖ (при индексе массы миокарда ЛЖ  $> 130 \text{ г/м}^2$  у мужчин и  $> 110 \text{ г/м}^2$  у женщин).

3. Больным с ФП необходимо врачебное наблюдение с использованием адекватной антикоагулянтной и полноценной вазопротекторной терапии. Высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений устанавливается при наличии возраста  $\geq 65$  лет, исходного

размера левого предсердия  $\geq 45$  мм, количества баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 4$ , исходной ХБП 3 стадии.

4. Критериями эффективности дронедарона у больных с пароксизмальной / персистирующей ФП следует считать: исходный размер левого предсердия  $< 42$  мм, исходный уровень креатинина сыворотки крови  $\leq 140$  мкмоль/л, отсутствие диастолической дисфункции ЛЖ по рестриктивному и псевдонормальному типу, уменьшение минимальной и/или максимальной и/или средней ЧСС на фоне приема дронедарона на 10% и более от исходной.

### **СПИСОК ПЕЧАТНЫХ РАБОТЫ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Артериальная гипертензия при хронических заболеваниях почек / Дядык А.И., Багрий А.Э., Дядык Е.А., Яровая Н.Ф., Хоменко М.В., Холопов Л.С., **Ковыршина Е.Е.**, Паниотова Г.П. // Артериальные гипертензии в современной клинической практике: 3-е издание; под ред. А.И.Дядыка, А.Э. Багрия. – К.: ООО «Люди в белом», 2014. – Глава 15. – С.120-142.

2. Дронедарон у больных с фибрилляцией предсердий после исследования PALLAS / Багрий А. Э., **Ковыршина Е. Е.**, Самойлова О. В., Щукина Е. В., Маловичко С. И. // Украинский кардиологический журнал. – 2012. – № 4.– С. 41-46.

3. Ковыршина Е.Е. Применение дронедарона у больных с хроническим заболеванием почек и фибрилляцией предсердий / Е.Е. Ковыршина// Зб.ст. «Питання експериментальної та клінічної медицини». – 2012. – Вип.16., Т3. – С.69-75.

4. Ковыршина Е.Е. Клинико-эхокардиографические особенности у пациентов с пароксизмальной и персистирующей фибрилляцией предсердий при сохранной и умеренной сниженной функции почек / Е.Е. Ковыршина // Международный научный журнал «Символ науки». – 2016. – № 1, Ч.3. – С. 180-185.

5. Багрий А.Э. Принципы кардио- и ренопротекции при хронической болезни почек / Багрий А.Э., Щукина Е.В., **Ковыршина Е.Е.** // Здоров'я України. – 2010. – С. 15-16.

6. Структурные особенности левого желудочка сердца у пациентов с хроническими заболеваниями почек 1-3 стадий / **Ковыршина Е.Е.**, Багрий А.Э., Самойлова О.В., Яровая Н.Ф., Маловичко С.И. // Матер. наук-практ. конф. «Актуальні проблеми клінічної кардіології». – Донецьк, 16-17 травня 2012. – С. 136-137.

7. Прогнозирование развития жизнеопасных нарушений ритма у больных с хронической ишемической болезнью сердца в сочетании с хронической болезнью почек / Багрий А.Э., **Ковыршина Е.Е.**, Самойлова О.В., Щукина Е.В., Ефременко В.А., Цыба И.Н., Хоменко М.В. //

Электронный сборник матер. научно-практ. конф. «Актуальные вопросы терапии и кардиологии». – Донецк, 21 октября 2016. – С. 126-134.

8. Геометрические особенности левого желудочка у пациентов с хронической болезнью почек / Багрий А. Э., Дядык А. И., **Ковыршина Е. Е.**, Щукина Е. В., Самойлова О. В., Кузеванова М. В., Холопов Л. С. // Укр. журн. нефрол. диал. – 2011. – Прилож. №1. – Тезисы докладов Международной научно-практической конференции, посвященной 10-летию ГУ «Институт нефрологии НАМН Украины» «Достижения в нефрологии, диализе и трансплантации почки». – Одесса, 29 сентября – 1 октября 2011. – С.4-5.

9. Ковыршина Е.Е. Применение дронедарона у больных с фибрилляцией предсердий при хронической болезни почек / Е.Е. Ковыршина // Укр. журн. нефрол. диал. – 2012. – Прилож. №1 к № 1(33). – Материалы научно-практической конференции «Актуальні питання нефрології». – Ялта, 5-6 апреля 2012. – С.20.

10. Роль мультиспиральной компьютерной томографии в диагностике коронарного атеросклероза у больных с хронической болезнью почек / **Ковыршина Е. Е.**, Танасейчук В. С., Щукина Е. В., Багрий А. Э. // Укр. журн. нефрол. диал. – 2012. – Додаток № 1. – Матер. наук.-практ. конф. «Проблемні питання діагностики і лікування хвороб нирок». – Луцьк, 11-12 квітня 2012. – № 3 (35). – С.22-23.

11. Ковыршина Е.Е. Геометрические особенности левого желудочка у пациентов с хроническим поражением почек в сочетании с хронической ишемической болезнью сердца / **Ковыршина Е.Е.**, Самойлова О.В., Щукина Е.В. // Укр. кардіол. журн. – 2012. – Додаток. – Матеріали XIII Національного конгресу кардіологів України. – Київ, 26-28 вересня 2012. – С.92.

12. Возможность применения дронедарона у пациентов с фибрилляцией предсердий на фоне хронического повреждения почек / Багрий А. Э., Дядык А. И., **Ковыршина Е.Е.**, Щукина Е. В., Холопов Л. С., Приколота О. А., Лукашенко Л. В., Ефременко В. А. // Укр.кардиол.журн. – 2013. – Додаток 4. – Мат. XIV Національного конгресу кардіологів України. – Київ, 18-20 вересня 2013. – С. 220.

13. Эффективность дронедарона при фибрилляции предсердий у пациентов с хроническим повреждением почек / Багрий А. Э., Щукина Е. В., **Ковыршина Е.Е.**, Холопов Л. С., Багрий Е. А. // Материалы Российского национального конгресса кардиологов «Кардиология: от науки – к практике». – Санкт-Петербург, 25-27 сентября 2013. – С.72.

14. Применение дронедарона у больных с фибрилляцией предсердий при хронической болезни почек / Багрий А.Э., **Ковыршина Е. Е.**, Маловичко С.И., Багрий В.А. // Материалы Российского Национального конгресса кардиологов. – Москва, 22-25 сентября, 2015. – С.84 ([http://www.scardio.ru/content/activities/2015/Tezisy\\_moscow\\_2015.pdf](http://www.scardio.ru/content/activities/2015/Tezisy_moscow_2015.pdf))

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	– артериальная гипертензия
АД	– артериальное давление
ДИ	– доверительный интервал
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИКДО	– индекс конечно-диастолического объема
ИМ	– инфаркт миокарда
ЛЖ	– левый желудочек
МРТ	– магнитно-резонансная томография
МСКТ	– мультиспиральная компьютерная томография
НРС	– нарушения ритма сердца
ПАП	– противоаритмический препарат
СКФ	– скорость клубочковой фильтрации
СМ ЭКГ	– суточное мониторирование электрокардиограммы
ФВ	– фракция выброса
ФП	– фибрилляция предсердий
ХБП	– хроническая болезнь почек
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
ЧСС	– частота сердечных сокращений
ЭКГ	– электрокардиография
ЭхоКГ	– эхокардиография

Подписано в печать 13.03.2017. Формат 60x84x1/16.  
Усл. печ. л. 0,9. Печать лазерная. Заказ № 090. Тираж 100 экз.

Отпечатано в «Документ-Центр»  
на цифровом издательском комплексе Xerox DocuColor 242.

83050, г. Донецк, ул. Университетская, 34  
тел./факс: 8 (062) 345-01-00; тел.: 8 (062) 334-11-00  
<http://doc.dn.ua>, e-mail: print@ doc.dn.ua