

Снижение прогрессирования фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией при длительном лечении пропafenоном

А.И.Тарзиманова[✉], В.И.Подзолков

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

В последнее время достигнуты определенные успехи в изучении естественного течения фибрилляции предсердий (ФП) – от стадии, не имеющей клинических проявлений, до конечной стадии, представляющей собой необратимую аритмию, ассоциирующуюся с развитием серьезных сердечно-сосудистых осложнений. У большинства больных ФП неуклонно прогрессирует в персистирующую или постоянную форму, однако факторы риска и предикторы прогрессирования аритмии четко не определены. Практически нет исследований по изучению влияния длительной антиаритмической терапии на прогрессирование ФП.

Цель исследования – оценить прогрессирование аритмии у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) с пароксизмальной формой ФП при лечении пропafenоном (Пропанормом) в сравнении с терапией бисопрололом (Конкором) при многолетнем проспективном наблюдении.

Материалы и методы исследования. В исследование включены 62 больных эссенциальной АГ в возрасте от 45 до 63 лет. Пациенты были рандомизированы в 2 группы: 32 пациента 1-й группы для сохранения сердечного ритма принимали пропafenон в суточной дозе 450 мг, 30 больным 2-й группы для контроля частоты желудочковых сокращений был назначен бисопролол. Проспективное наблюдение за больными проводилось с 2011 по 2015 г. Прогрессированием аритмии считали: увеличение частоты пароксизмов аритмии за последние 3 мес, появление длительно персистирующих приступов ФП или постоянной формы ФП.

Результаты. У 14 (44%) больных 1-й группы и 20 (67%) – 2-й группы за 5 лет наблюдений было отмечено увеличение частоты и продолжительности приступов ФП. Среднее значение прогрессии аритмии в более устойчивые формы составило 9,3% в год у пациентов, принимающих пропafenон, и 11,5% – бисопролол ($p=0,007$). Сохранение синусового ритма при лечении пропafenоном в суточной дозе 450 мг способствовало значительному уменьшению переднезаднего размера левого предсердия с 43 ± 3 до 36 ± 3 мм ($p=0,03$). При лечении бисопрололом переднезадний размер левого предсердия достоверно не изменился и составил 44 ± 3 и 43 ± 3 мм соответственно. Переносимость антиаритмической терапии пропafenоном была сопоставима с бисопрололом. При длительном проспективном наблюдении за больными не было отмечено ни одного тяжелого побочного эффекта лекарственных препаратов.

Заключение. Пятилетнее лечение пропafenоном больных АГ с пароксизмальной формой ФП позволяет уменьшить прогрессирование ФП в более устойчивые формы при сравнении с терапией бисопрололом.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, пропafenон, прогрессирование аритмии, антиаритмическая терапия.

[✉]tarzimanova@mail.ru

Для цитирования: Тарзиманова А.И., Подзолков В.И. Снижение прогрессирования фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией при длительном лечении пропafenоном. Кардиосомадика. 2016; 7 (2): 24–28.

Reduced progression of atrial fibrillation in hypertensive patients with long-term treatment of propafenone

A.I.Tarzimanova[✉], V.I.Podzolkov

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaia, d. 8, str. 2

In recent years, progress has been made in the study of the natural history of atrial fibrillation (AF) – that, from the stage of having no clinical manifestations, to the final stage, which is an irreversible arrhythmia, is associated with the development of serious cardiovascular complications. Most AF patients steadily progress in persistent or permanent form, but the risk factors and predictors of progression of the arrhythmia is not clearly defined. There is little research done on the effect of long-term antiarrhythmic therapy on the progression of AF.

Objective. To evaluate the progression of arrhythmias in patients with arterial hypertension (AH) with paroxysmal AF in the treatment of propafenone (propanorm) compared to treatment with bisoprolol (Concor) in the long-term prospective study.

Materials and methods. The study included 62 patients with essential hypertension aged 45 to 63 years. Patients were randomized into 2 groups: 32 patients in group 1 for storing heart rate propafenone took a daily dose of 450 mg, 30 patients in group 2 to control ventricular rate was appointed bisoprolol. Prospective monitoring of patients was carried out from 2011 to 2015, the progression of the arrhythmia was considered: increase in the frequency of paroxysms of arrhythmia in the last 3 months, the appearance of long-term persistent AF episodes or persistent AF.

Results. In 14 (44%) patients in group 1 and 20 (67%) – group 2 5 years of observation, it was noted increase in the frequency and duration of AF episodes. The average value of arrhythmia progression into a more stable form of 9.3% per year in patients receiving propafenone, and 11.5% – bisoprolol ($p=0.007$). Keeping the treatment of sinus rhythm propafenone in a daily dose of 450 mg contributed to a significant reduction of the left atrium anteroposterior size from 43 ± 3 to 36 ± 3 mm ($p=0.03$). In the treatment with bisoprolol anteroposterior size of the left atrium was not significantly changed and amounted to 44 ± 3 and 43 ± 3 mm

respectively. Portability of propafenone antiarrhythmic therapy was comparable with that of bisoprolol. No severe or serious side effects were observed in patients during the long-term prospective study.

Conclusion. The five-year propafenone treatment of hypertensive patients with paroxysmal AF can reduce the progression of AF in a more stable form compared with bisoprolol therapy.

Key words: atrial fibrillation, propafenone, the progression of the arrhythmia, antiarrhythmic therapy.

✉ tarzimanova@mail.ru

For citation: Tarzimanova A.I., Podzolkov V.I. Reduced progression of atrial fibrillation in hypertensive patients with long-term treatment of propafenone. *Cardiosomatics*. 2016; 7 (2): 24–28.

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее распространенное нарушение сердечного ритма, встречающееся в клинической практике. Ежегодно число пациентов с ФП значительно возрастает, что связано с увеличением продолжительности жизни и ростом патологии сердечно-сосудистой системы [1]. Артериальная гипертензия (АГ) занимает первое место среди причин появления ФП и диагностируется у 30% больных с разными формами аритмии [2].

В последнее время достигнуты определенные успехи в изучении естественного течения ФП – от стадии, не имеющей клинических проявлений, до конечной стадии, которая представляет собой необратимую аритмию, ассоциирующуюся с развитием серьезных сердечно-сосудистых осложнений. Пароксизмальная ФП сохраняется в течение нескольких десятилетий только у небольшой части пациентов (2–3%) [3]. У большинства больных ФП неуклонно прогрессирует в персистирующую или постоянную форму. По оценкам ряда исследований частота перехода из персистирующей в постоянную форму ФП составляет от 20 до 30% в течение 1–3 лет наблюдений [4, 5], однако факторы риска и предикторы прогрессирования аритмии четко не определены.

Согласно последним рекомендациям Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology – ESC) по диагностике и лечению ФП препаратом выбора для лечения ФП у больных АГ без выраженной гипертрофии левого желудочка является пропafenон [1]. Пропафенон – одно из наиболее эффективных и безопасных лекарственных средств, которое используется для лечения наджелудочковых и желудочковых нарушений сердечного ритма. Анти-

аритмическое действие пропafenона связано с блокадой не только натриевых каналов, но и медленных кальциевых каналов и β -адренорецепторов, что позволяет широко использовать препарат для лечения различных нарушений сердечного ритма.

До настоящего времени остается актуальным вопрос выбора тактики лечения ФП у пациентов с АГ. Практически нет исследований по изучению влияния длительной антиаритмической терапии на прогрессирование ФП.

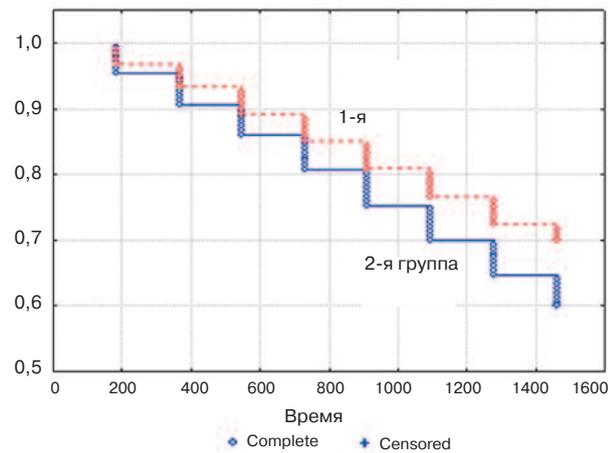
Цель исследования – оценить прогрессирование аритмии у больных АГ с пароксизмальной формой ФП при лечении пропafenоном (Пропанормом) в сравнении с терапией бисопрололом (Конкором) при многолетнем проспективном наблюдении.

Материалы и методы исследования

В исследование включены 62 больных эссенциальной АГ в возрасте от 45 до 63 лет (средний возраст $54,5 \pm 3,7$ года). Критерием включения пациентов было наличие у больных АГ документированного пароксизма ФП, подтвержденного при электрокардиографическом исследовании (ЭКГ) или мониторингировании ЭКГ по Холтеру.

Критериями исключения были: симптоматическая АГ; стенокардия напряжения I–IV функционального класса (ФК); инфаркт миокарда в анамнезе; острый коронарный синдром; хроническая сердечная недостаточность (ХСН) IV ФК; воспалительные заболевания сердца; пороки сердца; тяжелая патология почек, печени, легких; анемии; заболевания щитовидной железы, онкологические заболевания, беременность, психические заболевания, злоупотребление алкоголем. До начала исследования больные подписывали информированное согласие пациента.

Рис. 1. Кривые Каплана–Майера перехода ФП в более устойчивые формы при лечении пропafenоном и бисопрололом.



Примечание: 1-я группа – пациенты, получающие лечение пропafenоном (Пропанормом) в суточной дозе 450 мг, 2-я группа – больные, принимавшие бисопролол (Конкор); $p=0,002$.

Пациенты были рандомизированы в 2 группы: 32 пациента 1-й группы для сохранения синусового ритма (СР) принимали пропafenон в суточной дозе 450 мг, 30 больным 2-й группы для контроля частоты желудочковых сокращений был назначен бисопролол. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице.

Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту, полу, тяжести АГ, ХСН и длительности существования аритмии.

Проспективное наблюдение за больными проводилось с 2011 по 2015 г. (средняя продолжительность наблюдения составила $48,5 \pm 6,3$ мес) и включало выполнение каждые 3 мес телефонных контактов с пациентами, ежегодное проведение клинического и лабораторно-инструментального обследования: эхокардиографии, суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру. Естественное течение ФП оценивали на основании подсчета количества приступов аритмии за 3 мес, а также по результатам суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру. Прогрессированием аритмии считали: увеличение частоты пароксизмов аритмии за последние 3 мес; появление длительно персистирующих приступов ФП или постоянной формы ФП.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась на персональном компьютере с помощью программы Statistica 8.0 с использованием стандартных статистических методов обработки информации. Статистический анализ проводился с использованием параметрического критерия Стьюдента и критерия χ^2 . Для непараметрических данных при сравнении групп использовался U-тест Манна–Уитни. Достоверными считали результат статистических исследований при вероятности ошибки $p < 0,05$, что соответствует критериям, принятым в медико-биологических исследованиях.

Результаты

У 14 (44%) больных 1-й группы и 20 (67%) – 2-й группы за 5 лет наблюдений было отмечено увеличение частоты и продолжительности приступов ФП. Прогрессирование ФП в более устойчивые формы наблюдалось достоверно чаще при лечении бисопрололом, чем при назначении антиаритмической терапии пропafenоном ($p=0,002$). Кривые Каплана–Майера перехода ФП в более устойчивые формы представлены на рис. 1.

При 5-летнем наблюдении за пациентами было обнаружено, что длительное назначение пропafenона способствовало более продолжительному периоду существования пароксизмальной формы ФП. Среднее значение прогрессии аритмии в более устойчивые формы (длительно персистирующую или постоянную) составило 9,3% в год у пациентов, принимающих пропafenон, и 11,5% – бисопролол ($p=0,007$); рис. 2.

Ежегодное обследование пациентов включало проведение эхокардиографии. У больных 1-й группы сохранение СР при лечении пропafenоном в суточной дозе 450 мг способствовало значительному уменьшению переднезаднего размера левого предсердия (ЛП) с 43 ± 3 до 36 ± 3 мм ($p=0,03$). Достижение целевых значений частоты желудочковых сокращений у пациентов 2-й группы не влияло на размер ЛП. При лечении бисопрололом во 2-й группе пациентов переднезадний размер ЛП достоверно не изменился и составил 44 ± 3 и 43 ± 3 мм соответственно (рис. 3).

При длительном проспективном наблюдении за больными не было отмечено ни одного тяжелого побочного эффекта лекарственных препаратов. Переносимость антиаритмической терапии пропafenоном была сопоставима с бисопрололом. За весь пе-

Клиническая характеристика больных			
Клиническая характеристика	1-я группа	2-я группа	<i>p</i>
Число пациентов	32	30	
Средний возраст, лет	$53,6 \pm 4,2$	$54,6 \pm 2,3$	нд
Мужчины	14 (44%)	12 (40%)	нд
Женщины	18 (56%)	18 (60%)	
Длительность пароксизмальной ФП, годы	$2,3 \pm 1,2$	$2,4 \pm 1,5$	нд
АГ, степень			
1-я	3 (9%)	3 (10%)	нд
2-я	13 (41%)	12 (40%)	
3-я	16 (50%)	15 (50%)	
ХСН (NYHA), ФК			
I	8 (25%)	8 (27%)	нд
II	16 (50%)	17 (57%)	
Примечание: нд – недостоверно.			

Рис. 2. Ежегодное значение прогрессии ФП в более устойчивые формы при лечении пропafenоном и бисопрололом.

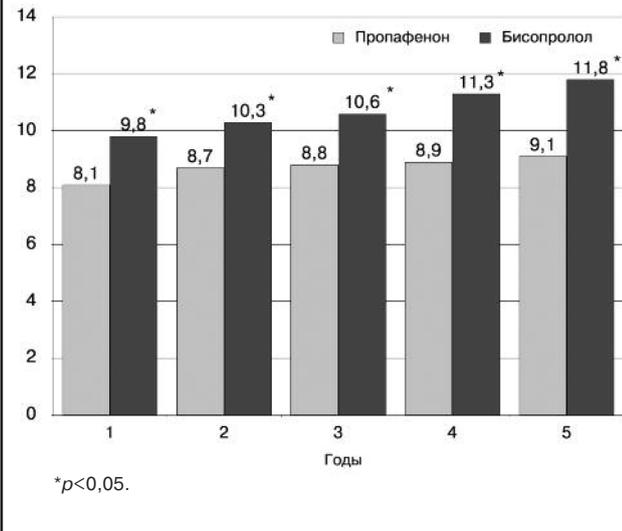
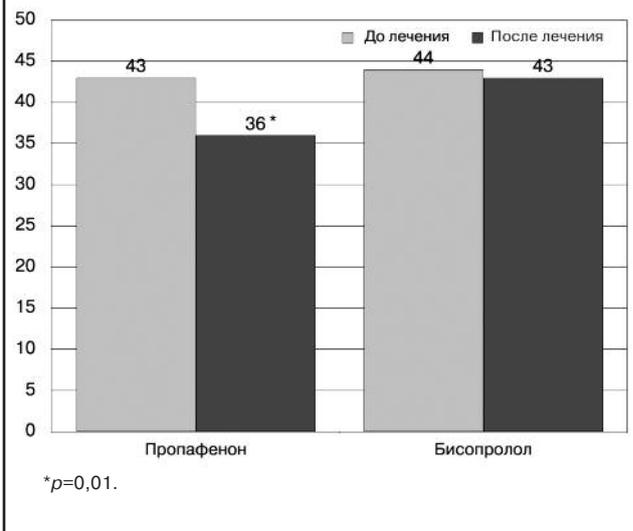


Рис. 3. Изменение размера ЛП при длительном лечении пропafenоном и бисопрололом.



риод лечения у 1 (3%) больного 1-й группы было отмечено увеличение интервала $PQ > 0,22$ мс, что потребовало отмены препарата. Во 2-й группе 1 (3,3%) пациент предъявлял жалобы на кашель и затруднение дыхания. Других нежелательных явлений не зарегистрировано.

Обсуждение

В нашем исследовании было показано, что 5-летнее лечение пропafenоном больных АГ с пароксизмальной формой ФП позволяет уменьшить прогрессирование ФП в более устойчивые формы при сравнении с терапией бисопрололом. Полученные данные подтверждают результаты предшествующих исследований по антиаритмической активности пропafenона при длительном профилактическом приеме.

В исследовании «ПРОСТОР» (2009–2012 гг.) Пропанорм продемонстрировал высокую эффективность в сохранении СР и лучший профиль безопасности по сравнению с амиодароном. Применение Пропанорма у больных АГ, ишемической болезнью сердца и ХСН с сохраненной систолической функцией левого желудочка не ухудшало показатели гемодинамики. Сохранение СР в течение 12 мес оказывало кардиопротективное действие и способствовало обратному ремоделированию камер сердца, что позволило замедлять прогрессирование ХСН [6].

Благоприятными факторами при длительном приеме пропafenона можно считать его безопасность и низкую органотоксичность по сравнению с другими антиаритмическими препаратами. Период полувыведения пропafenона составляет в среднем 10 ч, препарат не кумулируется в тканях и хорошо переносится больными [7]. Продолжительность приема пропafenона не имеет ограничений, проспективное наблюдение больных, получавших терапию пропafenоном, не обнаружило появления тяжелых побочных эффектов. Учитывая короткий период полувыведения и отсутствие кумулятивных свойств, препарат может назначаться длительно, без перерывов [8].

Одним из наиболее крупных исследований по изучению естественного течения ФП стал масштабный проект RecordAF [9]. В исследование были включены 2137 пациентов с недавно возникшей ФП. За период наблюдения (средняя продолжитель-

ность составила 12 мес) прогрессирование ФП было диагностировано у 318 (15%) больных. При многофакторном анализе установлено, что независимыми предикторами прогрессии ФП являлись ХСН (относительный риск – ОР 2,2, 95% доверительный интервал – ДИ 1,7–2,9; $p < 0,0001$), АГ (ОР 1,5, 95% ДИ 1,1–2,0; $p = 0,01$) и терапия с целью контроля желудочковых сокращений (ОР 3,2, 95% ДИ 2,5–4,1; $p < 0,0001$) [9].

Несмотря на то что ХСН и АГ способствуют прогрессии ФП, противорецидивная антиаритмическая терапия обеспечивает снижение риска прогрессирования аритмии. Замедление прогрессии ФП следует рассматривать в качестве одной из приоритетных задач лечения данного нарушения сердечного ритма, так как переход аритмии в более устойчивые формы ухудшает клинический статус пациентов и их прогноз.

Выводы

1. При 5-летнем проспективном наблюдении обнаружено, что у больных АГ с пароксизмальной формой ФП прогрессирование аритмии в более устойчивые формы наблюдается достоверно реже при приеме пропafenона – 44% по сравнению с больными, получавшими бисопролол, – 67%.
2. Среднее значение прогрессии ФП при приеме пропafenона составило 9,3% в год, что было достоверно меньше, чем в группе пациентов, принимавших бисопролол, – 11,5%.

Литература/References

1. Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010; 31 (19): 2369–429.
2. Benjamin EJ, Levy D, Vasiri SM. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort: the Framingham Heart Study. *JAMA* 1994; 271: 840–4.
3. Holmqvist F, Kim S, Steinberg BA et al. Heart rate is associated with progression of atrial fibrillation, independent of rhythm. *Heart* 2015; 101: 894–9.
4. De Vos CB, Pisters R, Nieuwlaar R et al. Progression from paroxysmal to persistent atrial fibrillation. *JACC* 2010; 55 (8): 725–31.
5. Im SI, Chun KJ, Park SJ et al. Long-term prognosis of paroxysmal atrial fibrillation and predictors for progression to persistent or chronic atrial fibrillation in the Korean population. *J Korean Med Sci* 2015; 30 (7): 895–902.

6. Миллер О.Н., Старичков С.А., Поздняков Ю.М. и др. Эффективность и безопасность применения пропafenона (пропанорма) и амиодарона (кордарона) у больных с фибрилляцией предсердий на фоне артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности с сохраненной систолической функцией левого желудочка. *Рос. кардиол. журн.* 2010; 4 (84): 56–72. / Miller O.N., Starichkov S.A., Pozdnyakov Yu.M. i dr. *Effektivnost' i bezopasnost' primeneniia propafenona (propa-norma) i amiodarona (kordarona) u bol'nykh s fibrillatsiei predserdii na fone arterial'noi gipertonii, isbemicheskoi bolezni serdtsa i khronicheskoi serdechnoi nedostatocnosti s sokbrannennoi sistolicheskoi funktsiei levogo zheludochka.* *Ros. kardiol. zhur.* 2010; 4 (84): 56–72. [in Russian]
7. Тарзиманова А.И., Подзолков В.И., Лория И.Ж., Мохаммади Л.Н. Изменение сократимости миокарда у больных артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий при лечении пропafenоном. *Доктор.ру* 2012; 6 (74): 20–3. / Tarzimanova A.I., Podzolkov V.I., Loria I.Zh., Mokhammad L.N. *Izmenenie sokrativosti miokarda u bol'nykh arterial'noi gipertonziei i fibrillatsiei predserdii pri lechenii propafenonom.* *Doktor.ru* 2012; 6 (74): 20–3. [in Russian]
8. Подзолков В.И., Тарзиманова А.И. Пропафенон в лечении нарушений ритма сердца. *Кардиология.* 2012; 5 (52): 70–3. / Podzolkov V.I., Tarzimanova A.I. *Propafenon v lechenii narusbenii ritma serdtsa.* *Kardiologiya.* 2012; 5 (52): 70–3. [in Russian]
9. De Vos CB, Breitbardt G, Camm AJ et al. Progression of atrial fibrillation in the REgistry on Cardiac rhytHm disORDers assessing the control of Atrial Fibrillation cohort: clinical correlates and the effect of rhythm-control therapy. *Am Heart J* 2012; 163: 887–93.

Сведения об авторах

Тарзиманова Аида Ильгизовна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии №2 лечебного фак-та ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: tarzimanova@mail.ru

Подзолков Валерий Иванович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии №2 лечебного фак-та ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

— * —