

## **ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

С.А.Старичков, О.Н.Миллер, О.Н.Скурихина

### **ВОЗМОЖНОСТИ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ В ПРОФИЛАКТИКЕ ПАРОКСИЗМОВ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

*Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия*

*С целью изучения эффективности и безопасности комбинированного применения бета-блокатора метопролола сукцината и амиодарона в профилактике пароксизмов фибрилляции предсердий обследовано 124 пациента с артериальной гипертензией второй и третьей степени, из них 87 женщин и 37 мужчин в возрасте от 34 до 78 лет (в среднем 64,1±9,5 года).*

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, фибрилляция предсердий, амиодарон, метопролола сукцинат, холтеровское мониторирование электрокардиограммы, суточное мониторирование артериального давления, вариабельность сердечного ритма, качество жизни

*To study effectiveness and safety of combined use of the beta-blocker metoprolol succinate with amiodarone for prevention of paroxysms of atrial fibrillation, 124 patients with stage II-III arterial hypertension were followed (87 women and 37 men aged 34-78 years, mean age 64.1±9.5 years).*

**Key words:** arterial hypertension, atrial fibrillation, amiodarone, metoprolol succinate, ECG Holter monitoring, 24-hour monitoring of blood pressure, heart rate variability, quality of life.

Наиболее распространенным нарушением ритма сердца (НРС), встречающемся в клинической практике, является фибрилляция предсердий (ФП), которая часто осложняет течение сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и может приводить к возникновению и нарастанию признаков недостаточности кровообращения [5, 10, 11].

В настоящее время доказано, что только амиодарон и бета-блокаторы являются препаратами выбора при лечении симптоматических желудочковых аритмий у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом, так как помимо антиаритмического эффекта, эти лекарственные средства приводят так же к снижению общей смертности и улучшают прогноз при ССЗ. Доказано, что сочетанное применение амиодарона и бета-блокатора позволяет, воздействуя на разные точки приложения, увеличить эффективность терапии, снизить показатели аритмической и сердечно-сосудистой смертности [6, 7, 8, 13].

Остается не до конца изученным вопрос о применении этих двух лекарственных средств у больных артериальной гипертензией (АГ), осложненной пароксизмами ФП, и вклад каждого из них, как в коррекцию цифр артериального давления (АД), так и в профилактику рецидивов аритмии [5, 12].

Цель исследования: изучить эффективность и безопасность комбинированного применения бета-блокатора метопролола сукцината и амиодарона в профилактике пароксизмов ФП, возникающих на фоне АГ, а так же оценить вклад каждого из них в коррекцию цифр АД и влияние на показатели качества жизни (КЖ) пациентов.

#### **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

В исследование включено 124 пациента с АГ, поступивших с пароксизмами ФП длительностью не бо-

лее 7 суток (включительно), из них 87 женщин и 37 мужчин в возрасте от 34 до 78 лет (в среднем 64,1±9,5 года). АГ 2-ой степени выявлена у 31 (25%), 3-ей степени у 93 больных (75%). Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) (по NYHA) I-го функционального класса (ФК) имела место у 44 (35%) пациентов, II-го ФК у 62 (50%) и III-го ФК у 18 (15%) больных. Давность аритмического анамнеза составила от 0,5 до 3,7 лет (в среднем 2,0±0,9 лет). Пароксизмы рецидивировали чаще 1 раза в 3 месяца и протекали с выраженной клинической симптоматикой. До поступления в стационар пациенты не получали постоянную антиаритмическую терапию (ААТ), кроме небольших доз бета-адреноблокаторов, которые были включены в базисную терапию АГ. Критериями исключения из исследования являлись: ишемическая болезнь сердца (ИБС), ХСН IV ФК, пороки сердца, нарушения проводимости, заболевания щитовидной железы и диагностированные, по результатам холтеровского мониторирования ЭКГ (ХМ ЭКГ), асимптомные пароксизмы ФП.

После медикаментозного восстановления синусового ритма пациенты рандомизировались методом конвертов на три группы: 1-ю группу составил 41 пациент, каждый из которых из антиаритмических препаратов (ААП) принимал только амиодарон (Кордарон, Sanofi-Synthelabo) 200-400 мг/сут один раз в день; 2-я группа, включающая 42 пациента, получала терапию бета-адреноблокатором метопрололом сукцинатом (Беталок ЗОК, AstraZeneca) 100-150 мг/сут в один прием; 41 пациенту 3-ей группы была назначена комбинация метопролола сукцината (Беталок ЗОК, AstraZeneca) в дозе 50-100 мг/сут в один прием с амиодароном (Кордарон, Sanofi-Synthelabo) 100-200 мг/сут один раз в день. Группы были сопоставимы по половым и возрастным характеристикам, по исследуемым параметрам. Базовая

антигипертензивная терапия помимо бета-блокаторов была представлена тиазидоподобными диуретиками, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и антагонистами кальция (по показаниям).

Исходно после восстановления синусового ритма и через 6 месяцев наблюдения всем пациентам проводилось суточное мониторирование АД, ХМ ЭКГ с оценкой variability ритма сердца (ВРС), эхокардиография (ЭхоКГ) и доплер ЭхоКГ с анализом показателей систолической и диастолической функций левого желудочка. Для уменьшения искажения показателей ВРС в начале исследования, запись ХМ ЭКГ производилась после пяти периодов полувыведения ААП, применяемого с целью восстановления синусового ритма. Для оценки КЖ больных использовали неспецифический опросник MOS «Health Status Survey SF-36» [14] и специфический опросник «Качество жизни больных с аритмиями», разработанный группой авторов Оренбургской медицинской академии [3].

Пациенты вели дневник самоконтроля, куда вносили показатели АД, ЧСС и регистрировали возникновение симптомов, сопровождающих пароксизмы ФП. Все исследования были выполнены неинвазивными методами с информированного согласия испытуемых и соответствовали этическим нормам Хельсинской декларации (2000 г).

Статистический анализ проводился с использованием стандартных компьютерных программ MS Excel и SPSS 11.5 с представлением данных в виде средней величины и ее стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ), и парного теста Стьюдента. Критерием статистической достоверности считали уровень  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Через шесть месяцев наблюдения на фоне проводимой терапии пароксизмы ФП рецидивировали у 16 пациентов (39%) принимающих из ААП только амиодарон, у 17 пациентов (40,5%) принимающих метопролол и у 12 (29%) принимающих комбинированную ААТ. В 1-ой группе отмечено снижение длительности тахикардии, спонтанное прекращение таковой произошло в течение  $3,5 \pm 2,3$  часов, у 3 пациентов (19%) синусовый ритм был восстановлен медикаментозно. Во 2-ой группе отмечалась большая продолжительность пароксизмов, которая составила в среднем  $4,1 \pm 2,7$  часа, у 6 пациентов (35%) потребовалось применение ААП для восстановления синусового ритма. У пациентов 3-ей группы продолжительность приступов составила в среднем  $2,8 \pm 1,4$  часа, и лишь у одного (2%) пациента потребовалась медикаментозная кардиоверсия.

Среднее число пароксизмов в месяц в целом по группам составило: 0,48 у пациентов у пациентов 1-ой группы, 0,52 и 0,3 пароксизмов в месяц во 2-ой и 3-ей группах соответственно. Таким образом, статистически достоверно пароксизмы ФП возникали реже в группе пациентов получавших комбинированную ААТ по сравнению с группами пациентов, принимавших только амиодарон либо метопролол. Достоверных различий в эффективности проводимой терапии с целью предупреждения пароксизмов ФП между группами, получавшими

амиодарон либо метопролол, в данном исследовании получено не было.

По данным анализа ВРС исходно у 70 (56%) пациентов регистрировался симпатический ( $LF/HF > 2,0$ ) и у 54 (44%) смешанный тип ( $LF/HF = 1,5-2,0$ ) регуляции, и снижение общей ВРС имело место у всех пациентов. Полученные результаты согласуются с данным литературы, подчеркивающими то, что у пациентов с органической патологией сердечно-сосудистой системы и НРС наблюдается превалирование тонуса симпатической нервной системы со снижением общей ВРС [2, 4], и, таким образом, симпатикотония может являться еще одной точкой приложения действия бета-адреноблокаторов. В проведенном нами исследовании было продемонстрировано, что назначение метопролола (100-150 мг/сут) изменяет спектр сердечного ритма в сторону увеличения высокочастотной составляющей спектра (HF) на 30%, а вклад низкочастотной составляющей (LF), напротив, уменьшался на 28%, тогда как прирост SDNN составил 18%, что в целом говорит о нормализации вегетативной регуляции ритма сердца.

Нами отмечено, что, назначение бета-блокатора в меньших дозах (50-100 мг/сут), но в сочетании с амиодароном у пациентов 3-ей группы, обладало выраженным нормализующим влиянием на показатели ВРС, что было сравнимо по действию с назначением метопролола в более высоких дозах. Показано, что применение комбинированной ААТ способствовало увеличению HF на 32%, уменьшению LF на 27% и приросту общей ВРС на 12%. Данное обстоятельство может быть обусловлено, по нашему мнению, суммацией бета-блокирующей активности метопролола и амиодарона, что согласуется с работой американских исследователей, которые показали, что назначение амиодарона способно увеличивать концентрацию метопролола в плазме крови в два раза [12], тем самым усиливая влияние бета-блокатора на вагосимпатическую иннервацию сердца. У пациентов, принимающих из ААП только амиодарон, достоверных изменений показателей ВРС в ходе проводимой терапии не наблюдалось ( $p > 0,05$ ).

Частота желудочковых сокращений (ЧЖС) во время тахикардии была достоверно ниже у пациентов 2-ой и 3-ей группы и составила соответственно  $123 \pm 18$  и  $122 \pm 19$  в минуту, тогда как в 1-ой группе отмечена большая длительность пароксизмов, которые сопровождались выраженными клиническими проявлениями, а ЧЖС составила  $142 \pm 24$  в минуту.

Исходно у всех пациентов включенных в исследование по данным анализа показателей шкал опросника КЖ SF-36 определялось значительное снижение как «физического компонента здоровья» ( $56,4 \pm 8,6$ ), в основном за счет «общего состояния здоровья» - «GN» ( $56 \pm 9,1$ ), так и «психологического компонента здоровья» ( $47 \pm 10$ ).

Через 6 месяцев проводимой терапии отмечалась тенденция к улучшению показателей КЖ, рассчитанных по опросникам SF-36 и «Качество жизни больных с аритмиями», во всех исследуемых группах, однако, более выраженная положительная динамика этих показателей наблюдалась у 79 (64%) пациентов с эффективно проводимой профилактикой аритмии. Отмечено, что во всех

исследуемых группах достоверно улучшались показатели КЖ, рассчитанные с использованием неспецифического опросника SF-36, показатель «физическое функционирование» (PF) увеличился с  $56,2 \pm 15,6$  до  $61,3 \pm 13,6$  ( $p < 0,05$ ), «общее состояние здоровья» (GH) с  $43,4 \pm 8,1$  до  $49,4 \pm 10,4$  ( $p < 0,01$ ), «жизненная активность» (VT) с  $52,8 \pm 12,8$  до  $58,2 \pm 13,7$  ( $p < 0,05$ ), а так же отмечена корреляционная зависимость между увеличением перечисленных выше параметров КЖ и эффективностью проводимой ААТ. В то же время, назначение метопролола сукцината улучшало «психологический компонент здоровья» за счет увеличения показателя «состояние психического здоровья» (MH), как во 2-ой группе с  $47 \pm 18,4$  до  $54,8 \pm 16,9$  ( $p < 0,05$ ), так и в 3-ей с  $47,4 \pm 16,2$  до  $54,8 \pm 17,2$  ( $p < 0,05$ ), тогда как в 1-ой группе показатель MH увеличился с  $46,8 \pm 16,4$  до  $48,8 \pm 17,2$  ( $p = 0,6$ ).

При анализе анкет КЖ отмечено, что на фоне приема бета-адреноблокатора пациенты чувствуют себя более спокойно, но в то же время назначенная терапия, в основном, не влияла на чувство бодрости у них. Объяснение этому, по мнению авторов, заключается в том, что метопролол сукцинат относится к группе липофильных бета-адреноблокаторов и, несмотря на высокую кардиоселективность, обладает свойствами присущими неселективным бета-блокаторам, используемыми целью лечения тревожных расстройств, панических атак и синдрома страха в психиатрии [3]. Кроме того, суммарный показатель КЖ, рассчитанный с использованием специфического опросника КЖ у пациентов с сохраняющимися пароксизмами ФП, составил  $39,6 \pm 10,2$  в 1-ой группе,  $32,2 \pm 11,6$  во 2-ой и  $30,7 \pm 9,8$  в 3-ей группе, что свидетельствует о благоприятном влиянии метопролола на КЖ, обусловленное НРС.

В то же время, неэффективная и низкоэффективная ААТ у ряда пациентов, вне зависимости от применяемого ААП, оказала негативное влияние на КЖ. Это связано, по нашему мнению, с неудовлетворенностью ожиданий пациентов по поводу назначенной терапии, прогрессированием сопутствующих заболеваний и необходимостью постоянного приема ААП. Таким образом, эффективность проводимой ААТ напрямую влияет на КЖ пациентов с НРС.

Важной составляющей в терапии НРС и предотвращении развития осложнений является лечение основного заболевания и, в частности, контроль АД у пациентов, страдающих АГ. В 1-ой исследуемой группе отмечалась тенденция к нормализации такового, не достигшая статистически значимых величин через шесть месяцев наблюдения, во 2-ой и 3-ей группе снижение АД, как систолического, так и диастолического было более значимо. Целевые уровни АД были достигнуты только у 16 пациентов (39%) принимающих из ААП

амиодарон, у 27 пациентов (64,3%) принимающих Беталок ЗОК и у 25 пациентов (61%) получающих комбинированную ААТ. Таким образом, добавление метопролола сукцината к базисной терапии АГ в проведенном исследовании позволило более эффективно контролировать уровень АД, и по результатам суточного мониторинга АД, сохраняло его уровень стабильным в течение суток.

Дилатация левого предсердия (ЛП) и структурные изменения левого желудочка являются, по мнению ряда исследователей, факторами, способствующими возникновению и поддержанию ФП [1, 5, 9, 11]. В проведенном исследовании было продемонстрировано уменьшение толщины межжелудочковой перегородки с  $12,5 \pm 1,96$  мм до  $11,80 \pm 2,32$  мм ( $p < 0,05$ ) и задней стенки левого желудочка с  $11,9 \pm 1,03$  мм до  $11,6 \pm 0,89$  мм ( $p > 0,05$ ) через шесть месяцев терапии бета-блокатором во 2-й и 3-ей группах. В 1-ой группе пациентов изменение исследуемых параметров было менее выражено ( $p > 0,05$ ). У пациентов с эффективно проводимой профилактикой аритмии (25 больных в 1-ой группе, 25 во 2-й и 29 в 3-ей группе) по данным ЭхоКГ и доплер ЭхоКГ наблюдалось статистически достоверное уменьшение объема ЛП с  $45,3 \pm 9,8$  мм<sup>3</sup> до  $39,2 \pm 8,7$  мм<sup>3</sup> ( $p < 0,05$ ) и индекса объема ЛП с  $25,3 \pm 6,4$  мм<sup>3</sup>/м<sup>2</sup> до  $22,2 \pm 5,6$  мм<sup>3</sup>/м<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ). При неэффективности проводимой ААТ достоверных изменений размеров ЛП не наблюдалось.

Отмена метопролола в связи с выраженной брадикардией, сохраняющейся даже при уменьшении дозы бета-адреноблокатора, потребовалась у одного пациента (2,4%) в 3-ей группе. Других побочных эффектов ААП и их комбинации, требующих отмены проводимой терапии во время исследования, отмечено не было.

## ВЫВОДЫ

1. Комбинированное применение амиодарона и метопролола сукцината при АГ позволяет снизить дозы применяемых ААП и способствует не только более эффективному контролю уровня АД, но и предупреждению пароксизмов ФП у 71% пациентов.
2. Назначение бета-блокатора, как в виде монотерапии, так и в сочетании с амиодароном, приводит к нормализации показателей вариабельности ритма сердца, положительно влияет на процессы ремоделирования миокарда различных камер сердца.
3. Улучшение показателей КЖ, отмеченное у 64% пациентов с АГ и пароксизмальной ФП, отражает прямую корреляцию с эффективностью ААТ.
4. Комбинированное применение амиодарона и бета-блокатора у пациентов с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий безопасно в плане минимального возникновения побочных эффектов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Канорский С.Г. Предпосылки возможного улучшения прогноза больных с пароксизмальной фибрилляцией предсердий на фоне органической сердечно-сосудистой патологии: результаты двухлетней контролируемой противорецидивной терапии // Вестник аритмологии. - 1998. - №9. - С. 20-26.
2. Кирячков Ю.Ю., Хмелевский Я.М., Воронцова Е.В. Компьютерный анализ вариабельности сердечного ритма: методики, интерпретация, клиническое применение // Анестезиология и реаниматология. - 2000. - № 2. - С. 56-62.
3. Либис Р.А., Прокофьев А.Б., Коц Я.И. Оценка качества жизни у больных с аритмиями // Кардиология. - 1998. - №3. - С. 49-51.
4. Филенко, С. А., Хирманов, В. Н., Нестеров, В. П.

Новые подходы к подбору противорецидивной терапии пароксизмальной фибрилляции предсердий у больных ишемической болезнью сердца // Вестник аритмологии. - 2002. - №29. - С. 28-36.

5. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation // *Europace*. - 2006. - Vol. 8(9). - P. 651-745.

6. Connolly S. J. Evidence-Based Analysis of Amiodarone Efficacy and Safety // *Circ*. - 1999. - №100 (19). - P. 2025-2034.

7. Connolly S. J., Dorian P., Roberts R. S., et al. Comparison of beta-Blockers, Amiodarone Plus beta-Blockers, or Sotalol for Prevention of Shocks From Implantable Cardioverter Defibrillators: The OPTIC Study: A Randomized Trial // *JAMA*. - 2006. - №295 (2). P. 165 - 171.

8. Boutitie F., Boissel J.P., Connolly S.J., et al. Amiodarone interaction with beta-blockers: analysis of the merged EMIAT (European Myocardial Infarct Amiodarone Trial) and CAMIAT (Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Trial) databases. The EMIAT and CAMIAT Investigators // *Circ*. - 1999. - Vol. 99. - P. 2268-2275.

9. Goette A., Honeycutt C., Langberg J. Electrical remodel-

eling in atrial fibrillation. time course and mechanisms // *J. Circ*. - 1996. - Vol. 94(11). - P. 2968-2974.

10. Krahn A.D., Manfreda J., Tate R.B., et al. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study // *Am. J. Med*. - 1995. - Vol. 98. - P. 476-484.

11. Olsson L. G., Swedberg K., Ducharme A., et al. Atrial Fibrillation and Risk of Clinical Events in Chronic Heart Failure With and Without Left Ventricular Systolic Dysfunction: Results From the Candesartan in Heart failure-Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) Program // *J. Am. Coll. Cardiol*. - 2006. - №47 (10). - P. 1997 - 2004.

12. Rau T., Heide R., Bergmann K., et al. Effect of the CYP2D6 genotype on metoprolol metabolism persists during long-term treatment. // *Br. J. Clin. Pharmacol*. - 2004. - Vol. 94(10). - P. 1319-21.

13. Roden D. M. Electrophysiology: Antiarrhythmic drugs: from mechanisms to clinical practice // *Heart*. - 2000. - №84 (3). - P. 339 - 346.

14. Ware J.E. et al. SF-36 Health Survey: Manual and Interpretation Guide / MA: Boston, Nimrod Press. 1993.

## ВОЗМОЖНОСТИ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ В ПРОФИЛАКТИКЕ ПАРОКСИЗМОВ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

*С.А.Старичков, О.Н.Миллер, О.Н.Скुरुхина*

С целью изучения эффективности и безопасности комбинированного применения бета-блокатора метопролола сукцината и амиодарона в профилактике пароксизмов фибрилляции предсердий (ФП), возникающих на фоне артериальной гипертензии (АГ), а так же оценки вклада каждого из них в коррекцию цифр артериального давления (АД) и влияния на показатели качества жизни (КЖ) в исследование включено 124 пациента с АГ. Больные поступали в стационар с пароксизмами ФП длительностью не более 7 суток (включительно), из них 87 женщин и 37 мужчин в возрасте от 34 до 78 лет (в среднем 64,1±9,5 года). АГ 2-ой степени выявлена у 31 (25%), 3-ей степени у 93 больных (75%). Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) (по NYHA) I-го функционального класса (ФК) имела место у 44 (35%) пациентов, II-го ФК у 62 (50%) и III-го ФК у 18 (15%) больных. Давность аритмического анамнеза составила от 0,5 до 3,7 лет (в среднем 2,0±0,9 лет). Пароксизмы рецидивировали чаще 1 раза в 3 месяца и протекали с выраженной клинической симптоматикой. Критериями исключения из исследования являлись: ишемическая болезнь сердца (ИБС), ХСН IV ФК, пороки сердца, нарушения проводимости, заболевания щитовидной железы и диагностированные, по результатам холтеровского мониторирования ЭКГ (ХМ ЭКГ), асимптомные пароксизмы ФП.

После медикаментозного восстановления синусового ритма пациенты рандомизировались методом конвертов на три группы: 1-ю группу составил 41 пациент, получавший амиодарон 200-400 мг/сут; 2-я группу - 42 пациента, получавших метопролола сукцинат 100-150 мг/сут; 41 пациенту 3-ей группы была назначена комбинация метопролола сукцината в дозе 50-100 мг/сут с амиодароном 100-200 мг/сут. Группы были сопоставимы по половым и возрастным характеристикам, по исследуемым параметрам. Исходно после восстановления синусового ритма и через 6 месяцев наблюдения всем пациентам проводилось суточное мониторирование АД, ХМ ЭКГ с оценкой вариабельности ритма сердца (ВРС), эхокардиография (ЭхоКГ) и доплер ЭхоКГ с анализом показателей систолической и диастолической функций левого желудочка.

Через шесть месяцев наблюдения на фоне проводимой терапии пароксизмы ФП рецидивировали у 16 пациентов (39%) принимающих из ААП только амиодарон, у 17 пациентов (40,5%) принимающих метопролол и у 12 (29%) принимающих комбинированную ААТ. Среднее число пароксизмов в месяц в целом по группам составило: 0,48 у пациентов у пациентов 1-ой группы, 0,52 и 0,3 пароксизмов в месяц во 2-ой и 3-ей группах соответственно. Таким образом, статистически достоверно пароксизмы ФП возникали реже в группе пациентов получавших комбинированную ААТ по сравнению с группами пациентов, принимавших только амиодарон либо метопролол. Достоверных различий в эффективности проводимой терапии с целью предупреждения пароксизмов ФП между группами, получавшими амиодарон либо метопролол, в данном исследовании получено не было.

В 1-ой исследуемой группе отмечалась тенденция к нормализации АД, не достигшая статистически значимых величин через шесть месяцев наблюдения, во 2-ой и 3-ей группе снижение АД, как систолического, так и диастолического было более значимо. Целевые уровни АД были достигнуты только у 16 пациентов (39%) принимающих из ААП амиодарон, у 27 пациентов (64,3%) принимающих Беталок ЗОК и у 25 пациентов (61%) получающих комбинированную ААТ.

Таким образом, комбинированное применение амиодарона и метопролола сукцината при АГ позволяет снизить дозы применяемых ААП и способствует не только более эффективному контролю уровня АД, но и предупреждению пароксизмов ФП у 71% пациентов. Назначение бета-блокатора, как в виде монотерапии, так и в сочетании с амиодароном, приводит к нормализации показателей variability ритма сердца, положительно влияет на процессы ремоделирования миокарда различных камер сердца. Улучшение показателей КЖ, отмеченное у 64% пациентов с АГ и пароксизмальной ФП, отражает прямую корреляцию с эффективностью ААТ. Комбинированное применение амиодарона и бета-блокатора у пациентов с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий безопасно в плане минимального возникновения побочных эффектов.

#### POTENTIALITIES OF COMBINED MEDICAL TREATMENT FOR PREVENTION OF PAROXYSMS OF ATRIAL FIBRILLATION IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

*S.A. Starichkov, O.N. Miller, O.N. Skurikhina*

One hundred twenty four patients with arterial hypertension were enrolled into a study. The aim of the study was to evaluate the effectiveness and safety of use of the beta-blocker metoprolol succinate in combination with amiodarone for prevention of paroxysms of atrial fibrillation developed at the background of arterial hypertension as well as to assess the contribution of each medication to blood pressure correction and their effect on quality of life indices. By the moment of patient admittance, the atrial paroxysm lasted for no more than 7 days. Among the patients, there were 87 women and 37 men aged 34-78 years (mean  $64.1 \pm 9.5$  years). The stage II arterial hypertension was observed in 31 patients (25%), the stage III one, in 93 patients (75%). The chronic heart failure was revealed of the following severity (according to NYHA classification): functional class I in 44 patients (35%), functional class II in 62 patients (50%), and functional class III in 18 patients (15%). The duration of history of arrhythmia was 0.7-3.7 years (mean  $2.0 \pm 0.9$  years). Paroxysms of atrial fibrillation occurred more often than every three months and were symptomatic. The exclusion criteria were the following ones: coronary artery disease, chronic heart failure of IV functional class (NYHA), heart (valvular) disease, alterations of conduction, thyroid diseases, and asymptomatic paroxysms of atrial fibrillation revealed by Holter monitoring.

After pharmacological recovery of the sinus rhythm, the patients were randomized using the envelope method into three following groups: Group I consisted of 41 patients treated with amiodarone (daily dose of 200-400 mg); Group II, of 42 patients treated with metoprolol succinate (daily dose of 100-150 mg); and Group III, of 41 patients treated with metoprolol succinate (daily dose of 50-100 mg) combined with amiodarone in a daily dose of 100-200 mg. There were no significant difference between all groups in both demographics and parameters under investigation. 24-Hour blood pressure monitoring, ECG Holter monitoring with the heart rate variability assessment, echocardiography with Doppler analysis of systolic and diastolic functions of the left ventricle were performed in all patients at baseline (just after the sinus rhythm recovery) and 6 months later.

Within a 6-month treatment period, paroxysms of atrial fibrillation recurred in 16 patients (39%) treated with amiodarone only, in 17 patients (40.5%) treated with metoprolol succinate only, and in 12 patients (29%) under the combined treatment. Average number of paroxysms of atrial fibrillation was 0.48, 0.52, and 0.3 paroxysms per month in Group I, Group II, and Group III, respectively. Thus, the occurrence atrial fibrillation paroxysms was statistically significantly lower in patients, who received the combined medical treatment, than in patients treated with either amiodarone or metoprolol as monotherapy. The study did not show significant difference in the effectiveness of the treatment with amiodarone only and metoprolol only for prevention of atrial fibrillation paroxysms.

In Group I, a tendency (statistically insignificant) to normalization of blood pressure was observed after a 6-month treatment period. In Groups II and III, a decrease in both systolic and diastolic blood pressure was more pronounced. The target blood pressure level was achieved only in 16 patients (39%) treated with amiodarone, in 27 patients (64.3%) treated with metoprolol succinate, and in 25 patients (61%) under combined medical antiarrhythmic treatment.

Thus, the combined use of amiodarone and metoprolol succinate in atrial hypertension permits one to reduce the dosage of antiarrhythmics and contributes not only to a more effective blood pressure control but also to the atrial fibrillation paroxysm prevention in 71% of patients. The beta-blocker, either as monotherapy or in combination with amiodarone, leads to normalization of the heart rate variability indices or improves the myocardial remodeling of different heart chambers. Improvement of the quality of life indices observed in 64% of patients with arterial hypertension and paroxysmal atrial fibrillation shows a positive correlation with the effectiveness of antiarrhythmic medical treatment. The combined use of amiodarone and metoprolol in patients with arterial hypertension and atrial fibrillation is safe because of being accompanied with minor adverse events.