

Эффективность терапии пропafenоном в сочетании с лизиноприлом при сохранении синусового ритма у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий и артериальной гипертензией (ПРОМЕТЕЙ-III)

Р.Г. Оганов¹, И.Г. Фомина², А.И. Тарзимова² и соавторы*

¹Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологии;

²Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова. Москва, Россия

Propafenone and lisinopril therapy effectiveness for sinus rhythm maintenance in patients with persistent atrial fibrillation and arterial hypertension (PROMETHEY-III)

R.G. Oganov, I.G. Fomina², A.I. Tarzimanova² and co-authors*

¹State Research Center for Preventive Medicine, Federal Agency on High Medical Technologies; ²I.M. Sechenov Moscow Medical Academy. Moscow, Russia

Цель. Изучить эффективность и безопасность комбинированной терапии пропafenоном с лизиноприлом при сохранении синусового ритма (СР) у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий (ФП) и артериальной гипертензией (АГ).

Материал и методы. В исследование включены 134 пациента с персистирующей формой ФП и АГ из 4 регионов России, в возрасте 41-62 лет (средний возраст $52,8 \pm 3,2$). Для профилактики пароксизмов ФП все пациенты получали пропafenон в дозе 450 мг/сут. per os в три приема и лизиноприл в дозе 5-10 мг/сут. Контрольную группу составил 71 больной (средний возраст $52,1 \pm 5,6$ года) с персистирующей формой ФП и АГ, которые для профилактики пароксизмов ФП получали монотерапию пропafenоном в дозе 450 мг/сут. per os.

Результаты. Через 3 месяца лечения пропafenоном в сочетании с лизиноприлом СР сохранили 114 (85%) больных и 53 (75%) пациента контрольной группы, через 12 месяцев лечения 80 (60%) и 32 (45%) больных, соответственно. Передне-задний размер левого предсердия (ЛП) через 12 месяцев лечения пропafenоном с лизиноприлом достоверно уменьшился ($p < 0,05$) с $44,3 \pm 3$ до $33,4 \pm 2$ мм. Через 3 месяца лечения лизиноприлом у пациентов наблюдалось достоверное уменьшение систолического и диастолического артериального давления (АД) со $168 \pm 10,8$ до $130 \pm 8,6$ мм рт.ст. и со $118 \pm 8,7$ до $86 \pm 5,3$ мм рт.ст., соответственно ($p < 0,05$). Целевые уровни АД сохранялись на протяжении всего времени лечения.

Заключение. Прием пропafenона в сочетании с лизиноприлом — эффективный метод профилактики аритмии у больных с персистирующей формой ФП и АГ. Ранее назначение лизиноприла приводит к уменьшению размеров ЛП и достижению целевых уровней АД.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, артериальная гипертензия, лечение, пропafenон, лизиноприл.

Aim. To study effectiveness and safety of combined propafenone and lisinopril therapy for sinus rhythm (SR) maintenance in patients with persistent atrial fibrillation (AF) and arterial hypertension (AH).

Material and methods. The study included 134 patients with persistent AF and AH (age 41-62 years; mean age $52,8 \pm 3,2$ years) from 4 Russian regions. To prevent AF paroxysms, all participants received propafenone (450 mg/d, 3 times per day) and lisinopril (5-10 mg/d). The control group included 71 individuals (mean age $52,1 \pm 5,6$ years) with persistent AF and AH, who received propafenone monotherapy (450 mg/d per os).

Results. After 3 months of propafenone and lisinopril therapy, SR was maintained in 114 (85%) patients and 53 (75%) controls, after 12 months of the treatment - in 80 (60%) and 32 (45%), respectively. According to echocar-

© Коллектив авторов, 2007

e-mail: tarzimanova@mail.ru

Тел.: (495) 245-45-32

diography data, left atrium (LA) anterior-posterior size significantly decreased after 12 months of propafenone and lisinopril therapy: from $44,3 \pm 3$ to $33,4 \pm 2$ mm ($p < 0,05$). According to 24-hour blood pressure (BP) monitoring results, after 3 months of the treatment, systolic and diastolic BP levels significantly decreased: from $168 \pm 10,8$ to $130 \pm 8,6$ mm Hg and from $118 \pm 8,7$ to $86 \pm 5,3$ mm Hg, respectively ($p < 0,05$). Target BP levels were observed throughout the whole therapy period.

Conclusion. Propafenone and lisinopril therapy is an effective method of AF paroxysm prevention in patients with persistent AF and AH. Early lisinopril administration is associated with LA size decrease and target BP level achievement.

Key words: Atrial fibrillation, arterial hypertension, therapy, propafenone, lisinopril.

Фибрилляция предсердий (ФП) — одно из наиболее распространенных нарушений сердечного ритма. Возникновение ФП сопровождается выраженными субъективными расстройствами и ведет к ухудшению качества жизни, увеличению заболеваемости, уменьшению ожидаемой продолжительности жизни, росту смертности [1].

Персистирующая форма встречается примерно в 40% всех случаев ФП. Наиболее частой причиной ФП служит артериальная гипертензия (АГ). Патология предсердий — ведущий фактор поддержания аритмии [2]. В большинстве случаев увеличение размеров полости левого предсердия (ЛП) опосредовано диастолической дисфункцией миокарда у больных АГ с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ). Степень ГЛЖ определяет форму ФП и частоту ее рецидивов [3]. Удержание синусового ритма (СР) у больных АГ с ФП снижает риск тромбоэмболических осложнений и препятствует прогрессированию хронической сердечной недостаточности [1]. Несмотря на широкий спектр антиаритмических препаратов, используемых для профилактики пароксизмов ФП, эффективность терапии остается достаточно низкой и ограничивается большим количеством их проаритмических действий. Таким образом, высокая распространенность ФП и низкая эффективность антиаритмической терапии стали причинами поиска новой стратегии лечения.

Наиболее перспективным направлением в лечении пациентов с ФП служит раннее назначение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) [4]. Результаты исследования SOLVD (Studies Of Left Ventricular Dysfunction) позволяют утверждать, что раннее назначение ИАПФ предупреждает появление ФП [5]. Вероятно, способность ИАПФ сдерживать нейрогуморальную активность уменьшает развитие фиброза и препятствует появлению новых эпизодов ФП. Авторы подчеркивают отсутствие прямого антиаритмического эффекта ИАПФ [5]. Исследования последних лет доказывают, что ангиотензин II (АТII) — мощный провоспалительный агент, который инициирует появление активных форм кислорода и воспалительных цитокинов [6]. Блокада рецепторов АТ II препятствует развитию каскада воспалительных реакций и уменьшает количество воспалительных цито-

кинов [6]. Таким образом, способность ИАПФ уменьшать частоту рецидивов ФП, по-видимому, связана с их противовоспалительным эффектом.

Среди большого арсенала ИАПФ особое место занимает лизиноприл. Это типичный представитель ИАПФ III класса, т.е. гидрофильных препаратов; он обладает пролонгированным действием, активен без предварительной биотрансформации в печени [7]. Лизиноприл, как и другие ИАПФ, вызывает обратное развитие ГЛЖ у больных АГ. Длительная терапия сопровождается постепенным прогрессированием этого эффекта [7].

Среди антиаритмических препаратов, используемых для профилактики пароксизмов ФП у больных АГ, препаратом выбора считают пропafenон. Результаты многоцентрового исследования ПРОМЕТЕЙ-I (ПРОпафенон при восстановлении синусового ритма у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий, 2004–2007 гг.) показали высокую эффективность пропafenона в профилактике аритмии у больных с рецидивирующей формой ФП [8]. Через год лечения пропafenоном СР сохранили 55% пациентов с персистирующей формой ФП; большинство этих больных, включенных в исследование, страдали АГ [8]. Повысить эффективность антиаритмической терапии у пациентов с ФП и АГ можно при дополнительном назначении ИАПФ.

Таким образом, в исследовании ПРОМЕТЕЙ-III были изучены эффективность и безопасность комбинированной терапии пропafenоном с лизиноприлом при сохранении СР у больных АГ с персистирующей формой ФП.

Материал и методы

В исследование включены 134 пациента с персистирующей формой ФП и АГ из 4 регионов России, в возрасте 41–62 года (средний возраст $52,8 \pm 3,2$). Для профилактики пароксизмов ФП все пациенты получали пропafenон (Пропанорм®, ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о., Чешская республика) в дозе 450 мг/сут. *per os* в 3 приема и лизиноприл (Даприл®, официальный дистрибьютер ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о., Чешская республика) в дозе 5–10 мг/сут. Контрольную группу составил 71 больной АГ (средний возраст $52,1 \pm 5,6$ года) с персистирующей формой ФП, которые для профилактики пароксизмов ФП получали монотерапию пропafenоном в дозе 450 мг/сут. *per os*. В качестве ан-

Таблица 1

Клиническая характеристика больных

	I группа (комбинированная терапия)	II группа (пропафенон)	p
Количество больных, n	134	71	>0,5 (нд)
Средний возраст, годы	52,8±3,2	52,1±5,6	>0,5 (нд)
Мужчины	51 (38%)	29 (40%)	>0,5 (нд)
Женщины	83 (62%)	42(60%)	
АГ II ст.	72 (54%)	38(53%)	>0,5 (нд)
III ст.	62 (46%)	33 (47%)	>0,5 (нд)
Длительность существования ФП, годы	5,1 ±0,6	4,9±0,7	>0,5 (нд)
Частота пароксизмов ФП в месяц	4,5±1	4,1±1	>0,5 (нд)

тигипертензивных препаратов больные контрольной группы использовали диуретики или β-адреноблокаторы.

Критериями включения пациентов в исследование были: наличие документированного пароксизма ФП продолжительностью не более 48 часов, подтвержденного при электрокардиографии (ЭКГ) или мониторинговании ЭКГ по Холтеру и эссенциальная АГ.

Критериями исключения рассматривали: ишемическую болезнь сердца, синдром слабости синусового узла; атриовентрикулярную блокаду I-III степеней; врожденный или приобретенный синдром удлиненного интервала QT, синдромы Вольфа-Паркинсона-Уайта, Бругады; инфекционный эндокардит, перикардиты или миокардиты, кардиомиопатии; ревматические и врожденные пороки сердца, декомпенсированную сердечную недостаточность IIБ-III стадий по классификации Н.Д.Стражеско-В.Х.Василенко, IV функционального класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА); хронические обструктивные заболевания легких, любые нарушения функции щитовидной железы, выраженную патологию почек, печени; заболевания крови и онкологиче-

ская патология. Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1.

Пациенты I и II групп не имели достоверных отличий по возрасту, полу, степени АГ, длительности аритмии и частоте рецидивов ФП.

Дизайн исследования (рисунок 1) предполагал восстановление СР у больных с персистирующей ФП однократной нагрузочной дозой пропафенона 600 мг per os. После восстановления ритма назначалась терапия пропафеноном 450 мг/сут. в сочетании с лизиноприлом 5-10 мг/сут. Всем больным проводили клиническое и лабораторно-инструментальное обследования, которые включали оценку жалоб, анамнеза, выявление факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, определение объективного статуса больного, лабораторные исследования. В период лечения пациенты вели дневник, в котором отмечали жалобы, частоту пульса и АД. Эффективность антиаритмической и антигипертензивной терапии оценивалась через 3 и 12 месяцев от начала лечения при 48-часовом мониторинговании ЭКГ и суточном мониторинговании (СМ) АД, для оценки динамики размеров ЛП и фрак-

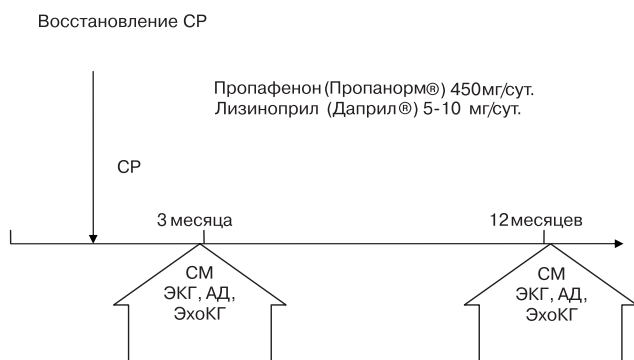


Рис. 1 Дизайн исследования.

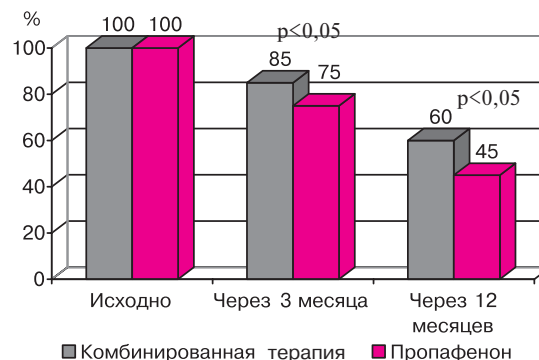


Рис. 2 Сохранение СР через 3 и 12 месяцев лечения при сравнении комбинированной терапии и монотерапии пропафеноном.

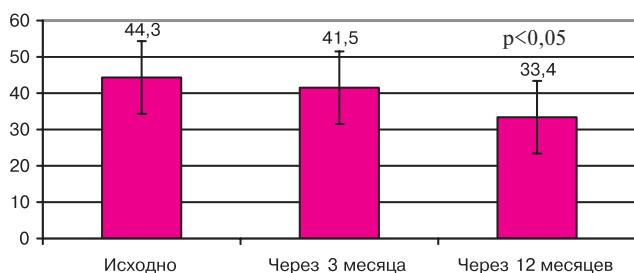


Рис. 3 Изменение передне-заднего размера (мм) ЛП через 3 и 12 месяцев лечения пропафеноном в сочетании с лизиноприлом.

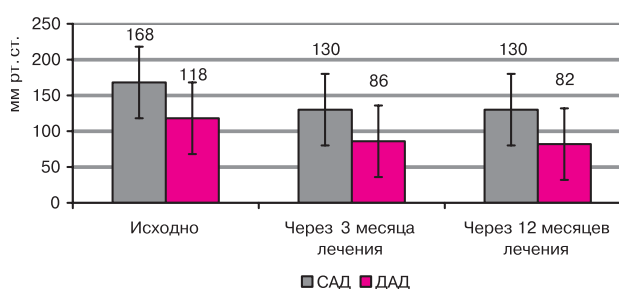


Рис. 4 Изменение САД и ДАД через 3 и 12 месяцев комбинированной терапии по данным СМАД.

ции выброса левого желудочка в те же сроки выполняли эхокардиографию (ЭхоКГ).

Конечными точками исследования были число рецидивов ФП, динамика объема ЛП, эффективность антигипертензивной терапии.

Статистическая обработка полученных результатов проведена на персональном компьютере с использованием программы Statistica 6.0 и стандартных статистических методов. Цифровые результаты описывались с помощью средней арифметической и ее средне-квадратического отклонения $M \pm \sigma$. При статистическом анализе применяли критерий Стьюдента. Достоверными считали результаты статистических исследований при вероятности ошибки $p < 0,05$, что соответствует критериям, принятым в медико-биологических исследованиях.

Результаты и обсуждение

Через 3 месяца лечения пропafenомом в сочетании с лизиноприлом СР сохранили 114 (85%) больных и 53 (75%) пациента контрольной группы, через 12 месяцев лечения — 80 (60%) и 32 (45%) больных, соответственно (рисунок 2).

Эффективность лечения пропafenомом в сочетании с лизиноприлом была достоверно выше ($p < 0,05$) при сравнении с показателями контрольной группы. Совместное назначение антиаритмических препаратов с ИАПФ увеличивает число больных, сохранивших СР через 12 месяцев лечения. Аналогичные результаты были получены в мета-анализе нескольких исследований по изучению риска развития ФП у больных АГ при назначении ИАПФ [9]. Совместное применение антиаритмических препаратов с ИАПФ у больных с ФП после электрической кардиоверсии достоверно увеличивает длительность сохранения СР [9]. Таким образом, несмотря на отсутствие прямого

антиаритмического действия на миокард предсердий, добавление к антиаритмической терапии ИАПФ значительно уменьшает число рецидивов ФП.

При ЭхоКГ было обнаружено, что передне-задний размер ЛП через 12 месяцев лечения пропafenомом с лизиноприлом достоверно уменьшился ($p < 0,05$) с $44,3 \pm 3$ мм до $33,4 \pm 2$ мм (рисунок 3).

Таким образом, удержание СР на фоне терапии пропafenомом в сочетании с лизиноприлом уменьшает размеры полости ЛП и препятствует ремоделированию миокарда.

По данным СМАД через 3 месяца лечения лизиноприлом у пациентов с рецидивирующей формой ФП и АГ наблюдалось достоверное уменьшение систолического АД (САД) со $168 \pm 10,8$ мм рт.ст. до $130 \pm 8,6$ мм рт.ст. ($p < 0,05$) и диастолического АД (ДАД) со $118 \pm 8,7$ до $86 \pm 5,3$ мм рт.ст. ($p < 0,05$). Целевые значения АД сохранялись на протяжении всего времени лечения (рисунок 4)

Таким образом, у больных АГ с персистирующей формой ФП при лечении пропafenомом в сочетании с лизиноприлом были достигнуты целевые уровни АД.

Выводы

Терапия пропafenомом (Пропанормом®) в сочетании с лизиноприлом (Даприлом®) является эффективным методом профилактики пароксизмов аритмии у больных АГ с персистирующей формой ФП.

Раннее назначение лизиноприла (Даприла®) способствует уменьшению размеров ЛП и достижению целевых уровней АД.

*Соавторы: В.В. Скибитский, А.М. Крамская, Е.А. Кудряшов, З.Т. Сокаева, Н.А. Спирилопус (Кубанский государственный медицинский университет, г. Краснодар); О.Н. Миллер, Т.А. Бахметьева, С.А. Старчиков, Г.Е. Субраков, И.Е. Беляева (Новосибирская государственная медицинская академия, г. Новосибирск); Б.А. Татарский (НИИ кардиологии им. В.А.Алмазова, г. Санкт-Петербург).

Литература

1. ACC/AHA/ESC guidelines for management of patients with atrial fibrillation. Circulation 2006; 114: 7008-52.
2. Yue L, Feng J, Gaspo R, et al. Ionic remodeling underlying action potential changes in a canine model of atrial fibrillation. Circ Res 1997; 815: 12-25.
3. Verdecchia P, Reboldi G, Gattobigio R, et al. Atrial fibrillation in hypertension: predictors and outcome. Hypertension 2003; 41(2): 218-23.
4. Madrid AH, Peng J, Zamora J, et al. The role of angiotensin receptor blockers and/or angiotensin converting enzyme inhibitors in the prevention of atrial fibrillation in patients with cardiovascular diseases: meta-analysis of randomized controlled clinical trials. PACE 2004; 27: 1405-10.
5. Vermees E, Tardif JC, Bourassa MG, et al. Enalapril decreases the incidence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction: insight from the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD) trials. Circulation 2003; 107: 2926-31.
6. Nakashima H, Kumagai K, Urata H, et al. Angiotensin II antagonist prevents electrical remodeling in atrial fibrillation. Circulation 2000; 101: 2612-7.
7. Мазур Н.А. Эффективность нелипофильного ингибитора ангиотензин превращающего фермента и его возможные преимущества. РКЖ 2005; 4: 15-9.
8. Фомина И.Г., Таризманова А.И., Ветлужский А.В. и др. Пропафенон при восстановлении синусового ритма у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий. «ПРОМЕТЕЙ» — открытое, мультицентровое, пилотное исследование в Российской Федерации. Кардиоваск тер профил 2005; 4: 65-9.
9. Healey J, Baranchuk A, Cristol E, et al. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. JACC 2005; 45(11): 1832-9.

Поступила 03/08-2007