

Пропафенон при восстановлении синусового ритма у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий. «ПРОМЕТЕЙ» – открытое, мультицентровое, пилотное исследование в Российской Федерации (часть II)

И.Г. Фомина, А.И. Тарзиманова, А.В. Ветлужский, А.А. Абрамова с участием *

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

Propafenone in restoring sinus rhythm among patients with persistent atrial fibrillation. PROMETEY – an open, multicenter, pilot study performed in the Russian Federation (part II).

I.G. Fomina, A.I. Tarzimanova, A.V. Vetluzhsky, A.A. Abramova, and... *

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy, Moscow, Russia

Цель. Изучить эффективность и безопасность перорального приема пропафенона в суточной дозе 450 мг для поддержания синусового ритма у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий (ФП).

Материал и методы. В исследование были включены 200 пациентов с персистирующей формой ФП в возрасте 39-68 лет (средний возраст $56,4 \pm 4,2$) из 10 различных регионов РФ. В течение 9 месяцев для профилактики пароксизмов ФП все пациенты получали пропафенон (Пропанорм®) в дозе 450 мг/сут. per os, разделенной на три приема.

Результаты. Синусовый ритм через 1 месяц лечения сохранился у 148 (74%), через 3 месяца – у 122 (61%), через 9 месяцев – у 90 (45%) пациентов. Высокая эффективность пропафенона сочеталась с его хорошей переносимостью; при длительном приеме в течение 9 месяцев лечения у 8 (4%) пациентов возникли диспепсические явления, которые прошли самостоятельно и не потребовали отмены препарата. Аритмогенное действие препарата отсутствовало. У 7 (3,5%) больных при лечении пропафенонем наблюдалось удлинение интервала PQ на 18% от исходного, не превышая нормальных значений. Умеренное расширение комплекса QT на 28% от исходного, не перекрывая значение 460 мс, наблюдалось у 8 (4%) пациентов, леченных пропафенонем, что не потребовало отмены лекарства.

Заключение. По данным открытого, мультицентрового исследования «ПРОМЕТЕЙ» пропафенон в дозе 450 мг/сут. per os является эффективным и безопасным препаратом для сохранения синусового ритма у больных с персистирующей формой ФП. У больных с нормальной фракцией выброса левого желудочка лечение пропафенонем для профилактики пароксизмов ФП не ухудшает показатели инотропной функции миокарда.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, пропафенон, поддержание синусового ритма, мультицентровое исследование.

Aim. To study efficacy and safety of propafenone (450 mg/d per os) in maintaining sinus rhythm among patients with persistent atrial fibrillation (AF).

Material and methods. The study included 200 patients with persistent AF, aged 39-68 (mean age 56.4 ± 4.2 years), from 10 Russian regions. For AF paroxysm prevention, all patients received propafenone (Propanorm, 450 mg per os, 3 times per day) for 9 months.

Results. Propafenone (450 mg/d) restored sinus rhythm in 148 patients (74%) after one month of treatment, in 122 (61%) after 3 months, and in 90 (45%) after 9 months. Propafenone was effective and well tolerated: during 9-month therapy, only 8 patients (4%) complained of dyspepsia, which regressed without additional therapy or treatment discontinuation. Arrhythmogenic effects of propafenone were not registered. In 7 patients (3.5%), PQ interval increased significantly, by 18% comparing to baseline, but the parameter stayed in the normal range. Moderate increase of QT interval (+28%), without being over 460 ms, was observed in 8 patients (4%), and did not require therapy discontinuation.

Conclusion. According to the results of open, multi-center study “PROMETEY”, propafenone (450 mg/d per os) was effective and safe for maintaining sinus rhythm in patients with persistent AF. In patients with normal left ventricular ejection fraction, propafenone did not affect inotropic myocardial function.

Key words: Atrial fibrillation, propafenone, sinus rhythm maintenance, multicenter study.

Фибрилляция предсердий (ФП) – одно из наиболее распространенных нарушений сердечного ритма. Наличие у больных ФП ассоциируется с приблизительно двукратным увеличением смертности, в значительной степени обусловленной развитием инсульта и прогрессированием хронической сердечной недостаточности (ХСН). В связи с этим лечение ФП является актуальной задачей. У большинства пациентов пароксизмы ФП снижают толерантность к физической нагрузке и существенно ухудшают качество жизни [7].

Персистирующая форма встречается примерно в 40% всех случаев ФП [4]. Сохранение синусового ритма у пациентов с персистирующей формой ФП препятствует прогрессированию ХСН и уменьшает риск развития тромбоэмболических осложнений. Однако эффективность профилактической антиаритмической терапии у больных с персистирующей формой ФП остается достаточно низкой и связана с большим количеством проаритмического действия препаратов. Выбор антиаритмического препарата для профилактики рецидивов ФП базируется на тщательной и индивидуальной оценке факторов риска [3].

Результаты последних исследований показали высокую эффективность пропафенона при восстановлении и удержании синусового ритма у пациентов с персистирующей формой ФП [1,2]. Пропафенон относится к IC классу антиаритмических препаратов и обладает свойствами β -адреноблокатора и антагониста кальция [3].

Большинство проведенных исследований посвящено оценке купирующего эффекта пропафенона при наджелудочковых тахикардиях, в т.ч. при назначении нагрузочных доз, тогда как противорецидивное действие препарата у пациентов с персистирующей формой ФП изучалось лишь в единичных работах с участием небольшого количества больных. Цель настоящего исследования – изучить эффективность и безопасность перорального приема пропафенона в суточной дозе 450 мг для поддержания синусового ритма у больных с персистирующей формой ФП.

Материал и методы

В исследование «ПРОМЕТЕЙ» (ПРОпафенон при восстановлении синусового ритма у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий) были включены 200 пациентов с персистирующей формой ФП в возрасте 39-68 лет (средний возраст $56,4 \pm 4,2$) из 10 различных регионов РФ [1-5]. В течение 9 месяцев для профилак-

ки пароксизмов ФП все пациенты получали пропафенон (Пропанорм®), ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о., Чешская республика) в дозе 450 мг/сут. per os, разделенной на три приема.

Критериями включения пациентов в исследование были наличие документированного пароксизма ФП продолжительностью не более 48 часов, подтвержденного при электрокардиографии (ЭКГ) или мониторинге ЭКГ по Холтеру, и добровольное согласие пациента на участие в исследовании.

Большинство пациентов, включенных в исследование, до назначения пропафенона получали широкий спектр антиаритмических препаратов, в т.ч. 57 (28,5%) больных назначался кордарон в поддерживающей дозе 400 мг/сут., 48 (24%) пациентов для профилактики пароксизмов ФП лечились β -адреноблокаторами, 22 (11%) – верапамилем, 18 (9%) – соталолом, 10 (5%) пациентов принимали этиазин. Все антиаритмические препараты до назначения пропафенона были отменены в связи с их неэффективностью. Частота возникновения пароксизмов ФП составляла от 1 до 8 эпизодов аритмии в течение месяца, длительность существования персистирующей формы ФП – от 6 месяцев до 5 лет (в среднем $3,45 \pm 1,5$ лет). Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1.

Таблица 1

Клиническая характеристика больных

Клиническая характеристика больных	
Средний возраст, лет	56,4±4,2
Мужчины	93 (47%)
Женщины	107 (53%)
Частота возникновения пароксизмов ФП, приступы/месяц	1,7±0,8
Длительность существования ФП, годы	3,45±1,5
Идиопатическая форма ФП	64 (32%)
ИБС	56 (28%)
АГ	46 (23%)
Алкогольная кардиомиопатия	30 (15%)
ГКМП	4 (2%)

Основными причинами аритмии были ишемическая болезнь сердца (ИБС) и артериальная гипертензия (АГ); идиопатическая форма ФП была диагностирована у 64 (32%) пациентов. У 30 (15%) больных с алкогольной кардиомиопатией были четкие клинические признаки сформировавшейся алкогольной болезни, большинство из них неоднократно проходили лечение по поводу алкоголизма в наркологических лечебных учреждениях. Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) была причиной появления ФП лишь у 4 (2%) пациентов.

Критериями исключения пациентов из исследования служили: синдром слабости синусового узла; атрио-вентрикулярная (АВ) блокада I-III степеней; врожденный или приобретенный синдром удлиненного интервала QT, Вольфа-Паркинсона-Уайта, Бругады; острый инфаркт миокарда, инфекционный эндокардит, перикардиты или миокардиты; ревматические и врожденные пороки сердца; декомпенсированная СН 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; выраженная патология почек, печени; заболевания крови и онкологическая патология.

Эффективность противорецидивной терапии оценивалась через 1, 3 и 9 месяцев от начала приема препарата при проведении суточного мониторирования (СМ) ЭКГ. В период лечения пациенты вели дневник, в котором отмечали жалобы, частоту пульса и артериальное давление. Каждые 14 дней больные проходили общее клиническое обследование, которое включало сбор жалоб, оценку объективного статуса больного и стандартную ЭКГ 12 отведений. При возникновении эпизода ФП лечение пропafenоном отменялось и больные из исследования исключались.

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

Результаты и обсуждение

Синусовый ритм через 1 месяц лечения пропafenоном в дозе 450 мг/сут. сохранился у 148 (74%), через 3 месяца антиаритмической терапии у 122 (61%), через 9 месяцев у 90 (45%) пациентов, что представлено на рисунке 1.

Эффект противорецидивной антиаритмической терапии в первые 3 месяца лечения Пропанормом® можно считать хорошим, а через 9 месяцев — удовлетворительным. Результаты исследования показали некоторое снижение эффективности пропafenона при длительном приеме.

Полученные данные подтверждают результаты предшествующих исследований по антиаритмической активности пропafenона при длительном профилактическом приеме. В 2004 г появилось сообщение об эффективности длительного профилактического лечения пропafenоном в течение 15 месяцев наблюдения у 61% больных в сравнении с 45% в группе плацебо [6]. При сравнении эффективности и безопасности низких доз пропafenона и амиодарона в поддержании синусового ритма рецидив ФП был зарегистрирован в среднем через 9,8 месяцев у 34,7% больных, получавших амиодарон, в сравнении с 44,6% пациентов, лечившихся пропafenоном. Однако полное исчезновение или значительное уменьшение числа эпизодов ФП наблюдалось при лечении пропafenоном от 8 до 30 месяцев в 38–80% случаев [8].

Таким образом, длительное применение пропafenона в дозе 450 мг/сут. является эффективным методом сохранения синусового ритма у больных с персистирующей формой ФП.

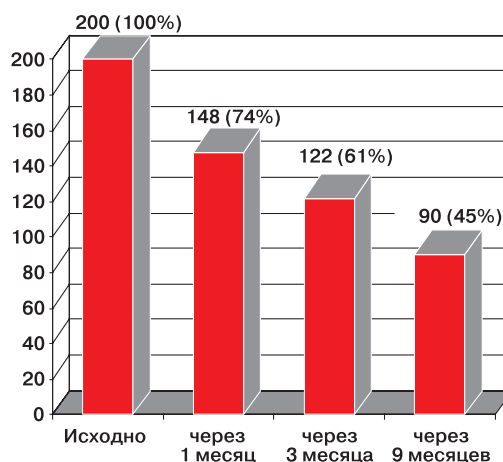


Рис. 1 Сохранение синусового ритма у больных с персистирующей формой ФП на фоне лечения пропafenоном в дозе 450 мг/сут.

Пропafenон, как и другие антиаритмические препараты IC класса, оказывает отрицательное инотропное действие, поэтому одним из противопоказаний к его назначению является декомпенсированная СН IIБ–III стадий [3]. Для оценки изменений сократительной функции миокарда на фоне терапии пропafenоном были проанализированы показатели эхокардиографии (ЭхоКГ) через 3 месяца лечения, что представлено в таблице 2.

Размеры левого предсердия (ЛП) и левого желудочка (ЛЖ) до начала терапии пропafenоном находились в пределах нормальных значений. Фракция выброса (ФВ) ЛЖ у всех пациентов, включенных в исследование, превышала 40% и составила в среднем $61,2 \pm 4,5\%$. Через 3 месяца лечения пропafenоном показатели инотропной функции миокарда достоверно не изменились. Размеры ЛП и ЛЖ находились в пределах нормальных значений, ФВ ЛЖ оставалась высокой.

Таким образом, у больных с ФВ ЛЖ $< 40\%$ терапия пропafenоном в дозе 450 мг/сут. не оказывает отрицательного инотропного эффекта на миокард.

Полученные данные согласуются с результатами других клинических исследований, изучавших влияние пропafenона на инотропную функцию миокарда. Частота развития недостаточности кровообращения при лечении пропafenоном варьирует от 5% до 9% и зависит от состояния сократительной функции ЛЖ [9]. СН развивается у больных с выраженной систолической дисфункцией и ФВ ЛЖ 30–40%. У пациентов с нормальной ФВ ЛЖ назначение

пропафенона в дозе 450 мг/сут. не оказывает отрицательного инотропного действия [9].

Таблица 2

Динамика показателей ЭхоКГ у больных с персистирующей формой ФП через 3 месяца лечения пропафеноном

Показатель	Исходно (n=200)	Через 3 месяца лечения (n=148)
ЛП, мм	36,1±3,1	36,5±3,7
Конечно-диастолический размер ЛЖ, мм	49,6±3,2	51,1±3,4
Конечно-систолический размер ЛЖ, мм	33,4±3,1	35,1±2,9
ФВЛЖ, %	61,2±4,5	60,6±4,6

Одним из важных аспектов антиаритмической терапии является ее безопасность. В настоящем исследовании высокая эффективность пропафенона сочеталась с его хорошей переносимостью. В течение 9 месяцев лечения у 8 (4%) пациентов возникли диспепсические явления, которые проходили самостоятельно и не требовали отмены препарата. Аритмогенное действие препарата зарегистрировано не было.

Литература

1. Боровков Н.Н., Мазалков К.В., Советская Е.В. и др. Эффективность пропафенона в купировании пароксизмов фибрилляции предсердий. РКЖ 2003; 5(43): 65-7.
2. Захар А., Антонченко И.В., Борисова Е.В. и др. Клиническая эффективность и безопасность купирования пароксизмов фибрилляции предсердий пропафеноном. РКЖ 2003; 4: 59-62.
3. Миллер О.Н., Бондарева З.Г., Пирогова Л.А. Пропафенон в профилактике пароксизмов фибрилляции предсердий у больных с некоронарогенными заболеваниями миокарда. РКЖ 2002; 3(35): 41-5.
4. Татарский Б.А. Протекторный эффект пропафенона при пароксизмальных реципрокных атриовентрикулярных тахикардиях. РКЖ 2004; 1(45): 45-53.
5. Скибицкий В.В., Кудряшов Е.А., Спиropулос Н.А. Изучение эффективности пропафенона при пароксизмальной фибрилляции предсердий. РКЖ 2004; 6: 68-70.
6. Dogan A, Ergene O, Nazli C. Efficacy of propafenone for maintaining sinus rhythm in patients with recent onset or persistent

У 7 (3,5%) больных при лечении пропафеноном наблюдалось удлинение интервала PQ на 18% от исходного, не превышая нормальных значений. Умеренное расширение комплекса QT на 28% от исходного, не превышающее значение 460 мс, наблюдалось у 8 (4%) пациентов, леченных пропафеноном, что не требовало отмены лекарства.

Таким образом, применение пропафенона в суточной дозе 450 мг является безопасным методом сохранения синусового ритма у больных с персистирующей формой ФП.

Выводы

По результатам открытого, мультицентрового исследования «ПРОМЕТЕЙ» ИБС является причиной развития персистирующей формы ФП у 28%, АГ – у 23% больных, а идиопатическая форма ФП диагностирована у 32% пациентов.

Пропафенон в дозе 450 мг/сут. per os является эффективным и безопасным методом сохранения синусового ритма у больных с персистирующей формой ФП.

У больных с нормальной ФВ ЛЖ лечение пропафеноном для профилактики пароксизмов ФП не ухудшает показатели инотропной функции миокарда.

- atrial fibrillation after conversion: a randomized, placebo-controlled study. Acta Cardiol 2004; 59(3): 255-61.
7. Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). Eur Heart J 2001; 22: 1852-923.
8. Kochiadakis GE, Igoumenidis NE, Hamilos MI, et al. Long-term maintenance of normal sinus rhythm in patients with current symptomatic atrial fibrillation: amiodarone vs propafenone, both in low doses. Chest 2004; 125(2): 377-83.
9. Bryson HM, Palmer KJ. Propafenone: a reappraiser of its pharmacology, pharmacokinetics and therapeutic use in cardiac arrhythmias. Drugs 1993; 45: 85-130.

Поступила 29/08-2005

* И.В. Антонченко, Е.В. Борисова, А. Захар, И.О. Курлов, С.В. Попов (НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН, Томск); О.Л. Барбараш, С.А. Бернс, Е.В. Горбунова, И.А. Кудрявцева, О.М. Поликутина (Кемеровский кардиологический диспансер, Кемерово); В.А. Шульман, М.В. Маринина, Г.В. Матюшин, А.Е. Пичковская (Красноярская медицинская академия, Красноярск); Н.Н. Боровков, О.Е. Вилкова, А.А. Востокова, Т.В. Королева, К.В. Мазалов, Е.Б. Малышева, Е.В. Советская (Нижегородская медицинская академия, Нижний Новгород); В.В. Скибицкий, А.М. Крамская, Е.А. Кудряшов, З.Т. Сокаева, Н.А. Спиropулос (Кубанская государственная медицинская академия, Краснодар); М.В. Архипов, Н.А. Лепехина (Уральская государственная медицинская академия, Екатеринбург); В.П. Терентьев, М.М. Батюшин, В.А. Нешин, А.Н. Соколова (Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону); О.Н. Миллер, З.Г. Бондарева, Л.А. Пирогова (Новосибирская государственная медицинская академия, Новосибирск); Х.Х. Шугушев (Кабардино-Балкарский государственный университет, Нальчик)