

## Влияние пропафенона на инотропную функцию миокарда у больных с рецидивирующей формой фибрилляции предсердий

И.Г. Фомина, А.И. Тарзиманова, А.В. Ветлужский

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова на базе ГКБ № 61. Москва, Россия

### Propafenone effect on inotropic myocardial function in patients with recurrent atrial fibrillation

I.G. Fomina, A.I. Tarzimanova, A.V. Vetluzhsky

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy, City Clinical Hospital No. 61. Moscow, Russia.

**Цель.** Изучить влияние антиаритмической терапии пропафеноном в дозе 450 мг/сут. на инотропную функцию миокарда у больных с рецидивирующей формой фибрилляции предсердий (ФП) через 3 месяца лечения.

**Материал и методы.** В исследование были включены 18 (100%) больных, в возрасте 39-59 лет (средний возраст  $51,7 \pm 6,7$ ), которые в течение 3 месяцев для профилактики пароксизмов ФП получали пропафенон в дозе 450 мг/сут. Для оценки влияния антиаритмической терапии на инотропную функцию миокарда всем больным выполнена равновесная радионуклидная вентрикулография до начала терапии пропафеноном, повторно проводилась всем пациентам, сохранившим синусовый ритм через 3 месяца лечения.

**Результаты.** В первые 3 суток после восстановления синусового ритма у больных с рецидивирующей формой ФП были диагностированы изменения диастолической функции сердца, которые проявлялись значимым снижением наполнения за 1/3 диастолы и максимальной скорости наполнения. При контрольном исследовании через 3 месяца терапии пропафеноном отмечено достоверное увеличение показателей наполнения за 1/3 диастолы левого желудочка (ЛЖ) ( $p < 0,05$ ) и максимальной скорости наполнения ЛЖ и правого желудочка (ПЖ) ( $p < 0,05$ ). Фракция выброса, систолические и объемные показатели ЛЖ и ПЖ находились в пределах нормальных значений и достоверно не изменились. У больных с рецидивирующей формой ФП после 3 месяцев лечения пропафеноном было обнаружено достоверное и значимое увеличение показателей участия предсердия в диастоле ЛЖ с  $17,1 \pm 5,7\%$  до  $22,1 \pm 6,5\%$  и ПЖ с  $17,3 \pm 5,1\%$  до  $21,1 \pm 6,2\%$  ( $p < 0,05$ ).

**Заключение.** Лечение пропафеноном в дозе 450 мг/сут позволяет удерживать синусовый ритм в течение 3 месяцев у 77% больных с рецидивирующей формой ФП. Терапия пропафеноном в дозе 450 мг/сут для профилактики рецидивов ФП не ухудшает показатели инотропной функции миокарда ЛЖ и ПЖ. Сохранение синусового ритма в течение 3 месяцев способствует восстановлению сократимости предсердий и улучшению диастолической функции миокарда желудочков.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, пропафенон, инотропная функция сердца, ремоделирование предсердий.

**Aim.** To study the effects of three-month propafenone antiarrhythmic therapy (daily dose 450 mg) on inotropic myocardial function in patients with recurrent atrial fibrillation (AF).

**Material and methods.** The study included 18 (100%) patients aged 39-59 years (mean age  $51.7 \pm 6.7$  years), receiving propafenone (450 mg/d) for 3 months, to prevent recurrent AF. To assess antiarrhythmic therapy effects on inotropic myocardial function, all participants underwent balanced radionuclide ventriculography at baseline; in patients with maintained sinus rhythm, it was repeated after 3 months of treatment.

**Results.** In first 3 days after restoring sinus rhythm in recurrent AF patients, diastolic function dynamics was observed: significant reduction in 1/3 diastole filling and peak filling velocity. After 3 months of propafenone treatment, left ventricular (LV) 1/3 diastole filling ( $p < 0.05$ ), as well as LV and right ventricular (RV) filling peak velocity ( $p < 0.05$ ), significantly increased. Ejection fraction, systolic and volumic parameters of LV and RV stayed within the normal range and did not change significantly. After 3-month propafenone therapy, recurrent AF patients demonstrated significant increase in atrial input into LV diastole – from  $17.1 \pm 5.7\%$  to  $22.1 \pm 6.5\%$ , and RV diastole – from  $17.3 \pm 5.1\%$  to  $21.1 \pm 6.2\%$  ( $p < 0.05$ ).

© Коллектив авторов, 2006  
Тел.: (495) 245-45-32  
e-mail: a.vetluzhskiy@rambler.ru

**Conclusion.** Propafenone therapy (450 mg/d) facilitated 3-month sinus rhythm maintenance in 77% patients with recurrent AF. The therapy did not affect LF and RV inotropic myocardial function. Maintaining sinus rhythm for 3 months facilitated normalization of atrial contractility and ventricular diastolic dysfunction improvement.

**Key words:** Atrial fibrillation, propafenone, heart inotropic function, atrial remodeling.

Распространенность фибрилляции предсердий (ФП) составляет 0,4% среди взрослого населения в общей популяции, и частота ее появления увеличивается с возрастом [1]. По данным многоцентровых исследований распространенность ФП увеличивается по мере прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН), что сопровождается ухудшением качества жизни (КЖ) и уменьшением ожидаемой продолжительности жизни [6].

Одним из неблагоприятных условий прогрессирования симптомов ХСН у больных с ФП является назначение антиаритмических препаратов, обладающих отрицательным инотропным действием, для контроля ритма или частоты желудочковых сокращений (ЧЖС). Результаты многоцентровых исследований AFFIRM (Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management 2002) и RACE (Ramipril Cardioprotective Evaluation 2002) не выявили достоверного различия в прогрессировании ХСН при сравнении тактики контроля ритма и контроля частоты сердечных сокращений (ЧСС) [10,11]. Основная цель антиаритмической терапии состоит в уменьшении количества рецидивов и увеличении времени между пароксизмами ФП, что сочетается с улучшением гемодинамических параметров сердца. Недостатками этой тактики лечения являются высокая частота побочных эффектов антиаритмических препаратов и их низкая эффективность [10,11]. К преимуществам тактики контроля ЧЖС относят ее хорошую переносимость и безопасность, но показатели сократительной функции миокарда остаются сниженными.

Большинство пациентов с ФП нуждается в профилактическом лечении антиаритмическими препаратами для предупреждения развития нового эпизода аритмии. Целью поддерживающей терапии служит подавление симптоматики пароксизмов ФП и профилактика аритмогенной кардиомиопатии. Неизвестно, способствует ли поддержание синусового ритма профилактике тромбоэмболических осложнений, СН или смерти [8]. Однако уменьшение эпизодов аритмии значительно улучшает КЖ пациентов с рецидивирующей формой ФП [5].

Выбор препарата для профилактики рецидива аритмии определяется наличием органического поражения сердца, особенно ишемической болезни сердца (ИБС), тяжестью клинической картины во время пароксизма, соотношением пользы лечения и риска развития побочных реакций.

В последние годы была установлена относительно высокая эффективность пропafenона для профилактики пароксизмов ФП. В исследовании [4] через 15 месяцев наблюдения ФП рецидивировала у 39% больных, получавших пропafenон в сравнении с 65% в группе плацебо. 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 и у 44,6% пациентов, лечившихся пропafenоном. Побочные эффекты, потребовавшие отмены препарата, наблюдались у 16,6% и 2,7% пациентов, соответственно [7]. Пропafenон обеспечивает сохранение синусового ритма у большего числа больных и лучше переносится при длительном лечении, чем хинидин [3].

Известно, что антиаритмические препараты I C класса обладают отрицательными кардиотропными эффектами. Принято считать, что пропafenон не следует назначать больным ИБС и с ХСН вследствие его отрицательного инотропного действия [2]. Однако практически нет работ по изучению влияния длительного приема пропafenона для профилактики пароксизмов ФП на инотропную функцию миокарда.

Актуальным вопросом остается изучение параметров сократительной функции сердца при поддерживающей терапии антиаритмическими препаратами. До настоящего времени не ясно, предотвращает ли поддерживающая антиаритмическая терапия развитие и прогрессирование инотропной дисфункции миокарда.

Цель исследования – изучить влияние антиаритмической терапии пропafenоном в дозе 450 мг/сут. на инотропную функцию миокарда у больных с рецидивирующей формой ФП через 3 месяца лечения.

## Материал и методы

В исследование были включены 18 (100%) больных, в возрасте 39-59 лет (средний возраст 51,7±6,7). Среди них были 10 (55%) мужчин и 8 (45%) женщин. У 14 (78%) пациентов причиной ФП служила артериальная гипертензия (АГ), у 4 (22%) диагностирована идиопатическая форма ФП. Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1.

Таблица 1

Клиническая характеристика больных	
Клиническая характеристика	n, (%)
Средний возраст, лет	51,7±6,7
Мужчины	10 (55%)
Женщины	8 (45%)
Длительность ФП, годы	5,55±3,5
Частота возникновения пароксизмов, приступы/месяц	2,7±2,0
Продолжительность последнего пароксизма, часы	12±6
АГ	14 (78%)
Идиопатическая форма ФП	4 (22%)

Критерием включения пациентов в исследование было наличие документированного пароксизма ФП продолжительностью не > 48 часов, подтвержденного при электрокардиографическом исследовании (ЭКГ) или мониторингировании ЭКГ по Холтеру.

Критерии исключения служили синдром слабости синусового узла; атриовентрикулярная блокада II-III степеней; синдромы длинного интервала QT, Вольфа-Паркинсона-Уайта, Бругады; наличие декомпенсированной СН II-III стадий по классификации Н.Д.Стражеско-В.Х.Василенко, IV функционального класса (ФК) по классификации Нью-йоркской ассоциации сердца (НУНА)); ИБС; воспалительные заболевания сердца – эндокардиты, перикардиты, миокардиты; ревматические и врожденные пороки сердца; хронические обструктивные заболевания легких; тяжелая патология почек, печени; анемии; ожирение III степени; любые нарушения функции щитовидной железы и онкологические заболевания.

Таким образом, у большинства больных, включенных в исследование, была диагностирована АГ. Всем пациентам синусовый ритм был восстановлен в течение первых суток приемом нагрузочной дозы пропафенона 300-600 мг per os (Пропанорм®), ПРО. МЕД. ЦС Прага а.о., Чешская республика). Продолжительность последнего пароксизма находилась в пределах 4-22 часов (в среднем 12±6 часов).

В течение последующих 3 месяцев 18 (100%) пациентов для профилактики пароксизмов ФП получали пропафенон в дозе 450 мг/сут. Все пациенты вели дневник, в котором отмечали жалобы, ЧСС и артериальное давление (АД). Каждые 14 дней больные проходили общее клиническое обследование, которое включало сбор жалоб, оценку объективного статуса больного и ЭКГ в 12 стандартных отведениях. Эффективность антиаритмической терапии оценивалась при 48-часовом мониторингировании ЭКГ через 7 дней, 1 месяц и 3 месяца от начала лечения.

Синусовый ритм через 3 месяца лечения сохранили 14 (78%) пациентов; у 4 (23%) в течение 3 месяцев наблюдения был зарегистрирован рецидив ФП, они были исключены из исследования.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Для оценки инотропной функции миокарда всем больным выполняли равновесную радионуклидную вентрикулографию (РРВГ). Первичное исследование было проведено 18 (100%) больным в первые 3 суток после восстановления синусового ритма до начала терапии пропафеноном, повторное исследование – 14 (78%) пациентам, сохранившим синусовый ритм, через 3 месяца лечения. Информация регистрировалась с помощью гамма-камеры BASICAM (фирма «Siemens», ФРГ) и отечественной системы сбора и обработки данных фирмы «Рада Голд+».

Для изучения основных характеристик систолической и диастолической функций левого (ЛЖ) и правого желудочков (ПЖ) оценивались следующие показатели: фракция выброса (ФВ), наполнение за 1/3 диастолы, выброс за 1/3 систолы, максимальная скорость изгнания, средняя скорость изгнания, максимальная скорость наполнения, конечный диастолический объем (КДО), конечный систолический объем (КСО), ударный объем (УО), вклад предсердия, а также определялись зоны гипо-, акинезии, асинхронии с графическим изображением скинтиграмм.

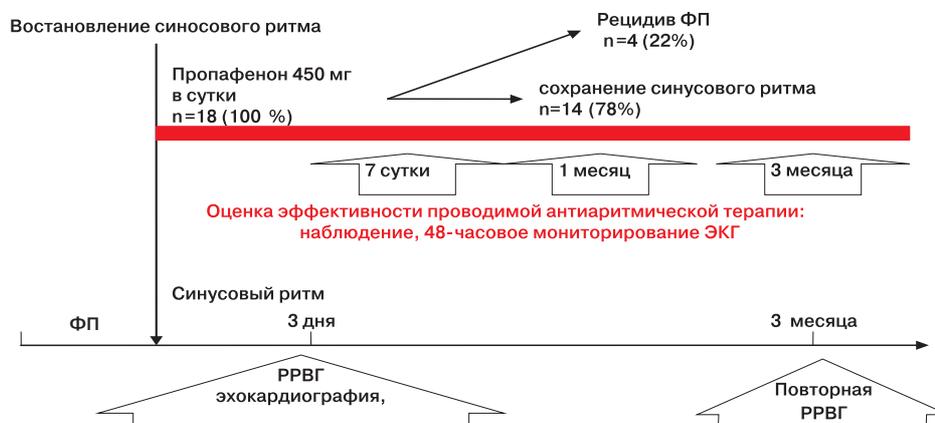


Рис. 1 Дизайн исследования.

Для статистической обработки результатов использовали персональный компьютер с помощью программы Statistica 6.0 и стандартных статистических методов обработки информации. Цифровые результаты описывали применяя среднюю арифметическую  $M$  и ее средне-квадратическое  $\pm \sigma$ . При статистическом анализе пользовались критерием Стьюдента. Достоверными рассматривали результаты статистической обработки при вероятности ошибки  $p < 0,05$ , что соответствует критерию, принятым в медико-биологических исследованиях.

## Результаты

При повторной РРВГ отмечены различия параметров инотропной функции ЛЖ и ПЖ сердца у больных с рецидивирующей формой ФП после лечения пропafenоном (таблица 2).

ФВ ЛЖ и ПЖ до и через 3 месяца после лечения пропafenоном оставалась нормальной. Отмечено недостоверное увеличение ФВ ЛЖ с  $61,5 \pm 7,9\%$  до  $66,5 \pm 8,7\%$ , ФВ ПЖ с  $54,5 \pm 9,3\%$  до  $56,3 \pm 8,6\%$ .

В первые 3 суток после восстановления синусового ритма у больных с рецидивирующей формой ФП были диагностированы изменения диастолической функции сердца, которые проявлялись значимым снижением наполнения за 1/3 диастолы и максимальной скорости наполнения. При контрольном исследовании через 3 месяца терапии пропafenоном у больных с рецидивирующей формой ФП произошло достоверное увеличение показателей наполнения за 1/3 диастолы ЛЖ ( $p < 0,05$ ), незначительное увеличение аналогичного показателя ПЖ (рисунок 2).

Одновременно наблюдалось достоверное увеличение максимальной скорости наполне-

ния ЛЖ и ПЖ у больных с рецидивирующей формой ФП через 3 месяца лечения пропafenоном (рисунок 3).

Систолические и объемные показатели ЛЖ и ПЖ находились в пределах нормальных значений и достоверно не изменились.

Таким образом, после 3 месяцев лечения пропafenоном у больных с рецидивирующей формой ФП наблюдалось достоверное улучшение диастолической функции миокарда.

Для выявления изменений инотропной функции предсердий помимо изучения скоростных и объемных показателей внутрисердечной гемодинамики у больных с ФП были оценены изменения вклада предсердия в диастолу ЛЖ и ПЖ после 3 месяцев лечения пропafenоном (таблица 3).

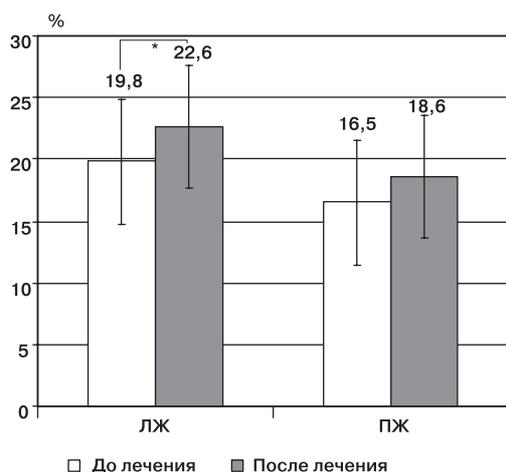
У больных с рецидивирующей формой ФП после 3 месяцев лечения пропafenоном обнаружено достоверное и значимое увеличение вклада предсердия в диастолу ЛЖ с  $17,1 \pm 5,7\%$  до  $22,1 \pm 6,5\%$  и ПЖ с  $17,3 \pm 5,1\%$  до  $21,1 \pm 6,2\%$  ( $p < 0,05$ ). Отмечалось достижение нормальных значений показателя при сохранении синусового ритма на протяжении 3 месяцев (рисунок 4).

Таким образом, у больных с рецидивирующей формой ФП сохранение синусового ритма в течение 3 месяцев на фоне терапии пропafenоном достоверно увеличивает диастолическую функцию желудочков и сократимость предсердий ( $p < 0,05$ ). Следовательно, постоянное пероральное лечение пропafenоном в дозе 450 мг/сут не оказывает отрицательного инотропного эффекта на миокард.

**Таблица 2**

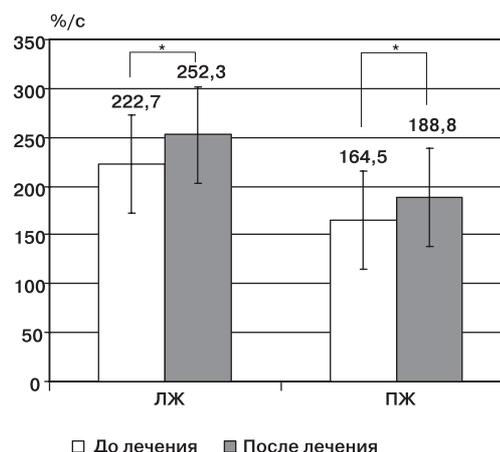
Динамика показателей инотропной функции миокарда ЛЖ и ПЖ у больных с рецидивирующей формой ФП до и после лечения пропafenоном

Показатели	ЛЖ			ПЖ		
	Исходно	После лечения	p	Исходно	После лечения	P
ЧСС, уд/мин	72,3±12,5	71,1±11,3	нд	72,3±12,5	71,1±11,3	нд
ФВ, %	61,5±7,9	66,5±8,7	Нд	54,5±9,3	56,3±8,6	Нд
Наполнение за 1/3 диастолы, %	19,8±5,6	22,6±5,7	0,04	16,5±5,4	18,6±7,4	Нд
Выброс за 1/3 систолы, %	19,4±8,1	21,4±8,0	Нд	16,7±9,2	18,1±8,9	Нд
Максимальная скорость наполнения, %/с	222,7±55,9	252,3±43,2	0,03	164,5±24,5	188,8±33,9	0,04
Максимальная скорость изгнания, %/с	301,9±47,2	324,5±88,1	0,04	262,3±37,2	274,5±36,9	Нд
Средняя скорость изгнания, %/с	180,8±31,2	183,1±39,2	Нд	160,1±33,3	160,8±40,3	Нд
КДО, мл	136,5±28,8	133,2±23,1	Нд	151,7±32,3	144,4±32,7	Нд
КСО, мл	50,3±16,1	44,4±15,3	Нд	67,7±21,8	62,9±24,0	Нд
УО, мл	85,7±19,7	88,4±18,9	Нд	83,9±23,1	80,3±18,2	Нд



\* p<0,05.

Рис. 2 Динамика показателей наполнения за 1/3 диастолы ЛЖ и ПЖ у больных с рецидивирующей формой ФП до и после терапии пропафеноном.



\* p<0,05.

Рис. 3 Динамика показателей максимальной скорости наполнения ЛЖ и ПЖ у больных с рецидивирующей формой ФП до и после терапии пропафеноном.

### Обсуждение

Одним из наиболее актуальных вопросов современной кардиологии остается изучение параметров сократительной функции миокарда при профилактическом приеме антиаритмических препаратов. Лечение пропафеноном в суточной дозе 450 мг/сут. рег os для профилактики пароксизмов ФП продемонстрировало высокую эффективность у больных с рецидивирующей формой ФП. Через 3 месяца терапии пропафеноном у 14 (77%) из 18 (100%) больных с рецидивирующей формой ФП сохранялся синусовый ритм.

Аналогичные результаты были получены в работах других авторов, которые исследовали профилактическую эффективность пропафенона в сохранении синусового ритма у больных с рецидивирующей формой ФП. В плацебо-контролируемом исследовании было показано, что через 6 месяцев после кардиоверсии синусовый ритм сохранялся у 72% больных, лечившихся пропафеноном в дозе 450 мг/сут., по сравнению с 35% больных, получавших плацебо [2]. На фоне терапии пропафеноном синусовый ритм сохранялся в течение 15 месяцев у 61% пациентов [5].

Таким образом, терапия пропафеноном в дозе 450 мг/сут. позволяет удерживать синусовый ритм в течение 3 месяцев у 77% больных с рецидивирующей формой ФП.

Основная цель поддерживающей антиаритмической терапии состоит в уменьшении частоты рецидивов ФП и увеличении времени между пароксизмами, что улучшает сердечную гемодинамику.

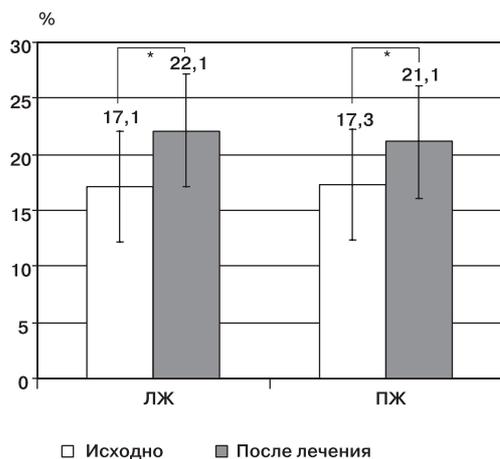
Через 3 месяца сохранения синусового ритма на фоне лечения пропафеноном в дозе 450 мг/сут. перорально у больных с рецидивирующей формой ФП достоверно увеличивались показатели наполнения за 1/3 диастолы и максимальной скорости наполнения; наблюдалось достоверное увеличение вклада предсердий в диастолу ЛЖ и ПЖ, что свидетельствует о повышении сократительной способности предсердий.

Основным электрофизиологическим эффектом пропафенона является выраженное торможение трансмембранных натриевых каналов – антиаритмического препарата I С класса. Как блокатор натриевых каналов, он уменьшает максимальную скорость быстрой

Таблица 3

Динамика показателей вклада предсердия в диастолу ЛЖ и ПЖ у больных с рецидивирующей формой ФП до и после терапии пропафеноном

	ЛЖ			ПЖ		
	Исходно	После лечения	p	Исходно	После лечения	p
Вклад предсердия в диастолу желудочков, %	17,1±5,7	22,1±6,5	0,04	17,3±5,1	21,1±6,2	0,03



\*  $p < 0,05$ .

Рис. 3 Динамика показателей вклада предсердия в диастолу ЛЖ и ПЖ у больных с рецидивирующей формой ФП до и после терапии пропafenоном.

деполяризации потенциала действия клеток миокарда предсердий, желудочков и волокон Пуркинье. Вызываемая пропafenоном блокада натриевых каналов зависит от концентрации препарата и наиболее выражена в ишемизированной ткани [2]. Пропafenон обладает  $\beta$ -адреноблолирующим эффектом и прямым отрицательным инотропным действием, однако у больных с ФВ  $> 50\%$  препарат не оказывал влияния на сократительную функцию миокарда.

Таким образом, результаты настоящего исследования показали, что терапия пропafenоном в дозе 450 мг/сут. не ухудшает инотропную функцию миокарда.

## Литература

1. Аржакова Г.С., Фомина И.Г., Ветлужский А.В. Современные принципы лечения мерцательной аритмии с позиции классификации «Сицилианский гамбит». Кардиоваск тер профил 2002; 1: 68-75.
2. Миллер О.Н., Пономаренко С.В. Диагностика и лечение наджелудочковых тахикардий. Пропafenон: основы клинической фармакологии и опыт применения при фибрилляции предсердий. Учебное пособие для врачей. Новосибирск 2003; 31 с.
3. Татарский Б.А. Протекторный эффект пропafenона при пароксизмальных реципрокных атриовентрикулярных тахикардиях. РКЖ 2004; 1: 45-53.
4. Dogan A, Ergene O, Nazli C, et al. Efficacy of propafenone for maintaining sinus rhythm in patients with recent onset or persistent atrial fibrillation after conversion: a randomized, placebo-controlled study. Acta Cardiol 2004; 59(3): 255-61.
5. Falk RH. Atrial fibrillation. In book: Girdiac Arrhythmia. Ed. Podnd PJ, Kowey PR. Williams&Wilkins. Baltimore 1995; 803-28.
6. Jenkins LS, Brodsky M, Schron E, et al. Quality of life in atrial fibrillation: the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. Am Heart J 2005; 149(1): 112-20.
7. 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.
8. Miller JM, Zipes DP. Management of the patient with cardiac arrhythmias. In: Brounwald E, Zipes DP, Libby P. Heart Disease. Philadelphia WB Saunders 2001; 659-700.
9. Quiniou G, Chevalier JM, Barbou F, et al. Tachycardia-induced cardiomyopathy, unusual and reversible cause of left ventricular dysfunction: report of 9 cases. Ann Cardiol Angeiol (Paris) 2000; 49(5): 301-8.
10. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al. A comparison of rate and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. The Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. N Engl J Med 2002; 347: 1825-33.
11. Wyse DG. The AFFIRM trial: main trial and substudies – what can we expect? J Inter Cardiac Electrophys 2000; 4: 171-6.

Поступила 15/03-2005