

Пропafenон в лечении нарушений сердечного ритма. (методические рекомендации)

Р.Г. Оганов¹, И.Г. Фомина², А.И. Тарзиманова²

¹Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологии, ²Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова. Москва, Россия

Propafenone in cardiac arrhythmia treatment. (methodical recommendation)

R.G. Oganov¹, I.G. Fomina², A.I. Tarzimanova²

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

Нарушения сердечного ритма (НСР) относятся к числу наиболее распространенных симптомов, которые осложняют течение сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1]. Появление аритмии значительно ухудшает качество жизни (КЖ) больных, увеличивает заболеваемость и смертность пациентов.

В лечении больных, страдающих НСР, основополагающее значение имеет точная диагностика вида аритмии. Совершенствование интервенционных методов обследования и лечения пациентов с НСР позволили значительно расширить современные представления об электрофизиологических механизмах развития различных аритмий. Лекарственная антиаритмическая терапия и в настоящее время остается наиболее распространенным методом лечения НСР.

Одним из наиболее современных антиаритмических препаратов, который используют для лечения наджелудочковых и желудочковых НСР является пропafenон. Помимо свойств препаратов IC класса по классификации Vaughan Williams EM 1972 пропafenон сочетает в себе еще и свойства антиаритмических средств II, III, IV классов [2]. Фармакокинетика пропafenона позволяет назначать препарат *per os* в виде нагрузочной дозы, при этом в течение 2-3 часов концентрация препарата в плазме крови достигает своего максимума [3].

Среди других антиаритмических препаратов пропafenон выделяется своими особыми фармакологическими свойствами. Основным электрофизиологическим эффектом пропafenона является блокада трансмембранных натриевых каналов

[2]. Структурная организация молекулы пропafenона схожа с антагонистами β -адренорецепторов, в связи с чем он обладает легким β -блокирующим эффектом. Основные метаболиты пропafenона — 5-гидроксипропafenон и N-дипропилпропafenон, оказывают умеренно блокирующее действие на кальциевые каналы [3]. Таким образом, антиаритмическое действие пропafenона связано не только с блокадой натриевых каналов, но и с блокадой медленных кальциевых каналов и β -адреноблокирующими свойствами, что позволяет широко использовать препарат для лечения различных НСР.

Пропafenон в лечении персистирующей формы фибрилляции предсердий

Фибрилляция предсердий (ФП) — наиболее часто встречающееся НСР. Частота ФП в популяции составляет 0,4-1% и увеличивается с возрастом пациентов [4].

Персистирующая форма встречается в ~ 40% всех случаев ФП. В последние годы активно подвергаются сравнительному анализу два основных направления в лечении больных с рецидивирующей ФП: восстановление синусового ритма (СР) и контроль частоты желудочковых сокращений (ЧЖС) при сохраняющейся ФП [4]. Результаты многоцентровых исследований RACE (RAmipril Cardioprotective Evaluation) и AFFIRM (Atrial Fibrillation Follow-up investigation of Rhythm Management) не обнаружили достоверных отличий в прогнозе больных при сравнении стратегий контроля ритма и контроля ЧЖС при ФП [5,6]. Тем не

менее, большинство врачей стремятся к восстановлению и удержанию СР при рецидивирующей форме ФП. Основной причиной выбора этой тактики лечения является значительное уменьшение риска тромбоэмболических осложнений (ТЭО), электрофизиологического и структурного ремоделирования предсердий при восстановлении СР в первые сутки от начала пароксизма аритмии. Сохранение СР у пациентов с персистирующей формой ФП препятствует прогрессированию хронической сердечной недостаточности (ХСН) и уменьшает риск развития ТЭО [7]. С другой стороны стратегия удержания СР имеет ряд ограничений, из которых основным следует считать необходимость внутривенного введения антиаритмических препаратов, что в большинстве случаев возможно только в условиях блока интенсивной терапии. Альтернативой этой тактике лечения может быть назначение нагрузочной дозы таблетированных антиаритмических препаратов, что позволяет добиться восстановления СР не только в стационаре, но и в амбулаторных условиях – стратегия «таблетка в кармане» [4]. Использование антиаритмической терапии *per os* для восстановления СР, может значительно улучшить КЖ пациентов с персистирующей формой ФП. Несмотря на широкий спектр антиаритмических препаратов, используемых для купирования и профилактики пароксизмов ФП, эффективность терапии остается достаточно низкой и ограничивается большим количеством их проаритмического действия.

Результаты последних исследований показали высокую эффективность пропафенона при восстановлении и удержании СР у пациентов с персистирующей формой ФП [6]. Согласно последним рекомендациям по диагностике и лечению ФП [4] пропафенон относится к препаратам первого ряда для проведения фармакологической кардиоверсии при персистирующей форме ФП (Класс I, уровень доказательности A) [4].

Пропафенон один из немногих препаратов, фармакодинамика которого позволяет использовать его в виде нагрузочной дозы 450-600 мг *per os* и применять для купирования пароксизмов ФП в амбулаторных условиях.

Стратегия «таблетка в кармане» наиболее эффективна у пациентов с редкими пароксизмами ФП, когда тактика лечения может сводиться только к назначению купирующей антиаритмической терапии [4,8]. Быстрое восстановление СР после приема пропафенона, отсутствие тяжелых побочных эффектов и необходимости в госпитализации позволяют значительно улучшить КЖ больных [4]. Таким образом, преимущества стратегии «таблетка в кармане» при приеме пропафенона состоят в быстром и безопасном восстановлении СР самостоятельно больным в амбулаторных условиях, уменьшении стоимости затрат на медицинское

обслуживание, улучшении КЖ больных с персистирующей формой ФП.

Поскольку основным электрофизиологическим действием пропафенона является блокада трансмембранных натриевых каналов, препарат уменьшает возбудимость миокарда и проводимость синоатриального (СА) и атриовентрикулярного (АВ) узлов, поэтому при приеме нагрузочной дозы 450-600 мг пропафенона восстановление СР может сочетаться с появлением брадикардии и увеличением продолжительности интервала PQ [3]. Первый прием нагрузочной дозы пропафенона должен быть произведен под наблюдением лечащего врача, после чего можно рекомендовать использовать пропафенон амбулаторно для купирования пароксизмов ФП [8].

Абсолютными противопоказаниями для назначения пропафенона являются дисфункция СА или АВ узлов, блокада ножек пучка Гиса, удлинение интервала QT, синдром Бругады, острый коронарный синдром (ОКС) и декомпенсированная ХСН. Учитывая наличие β -блокирующего эффекта препарата относительными противопоказаниями для его назначения могут быть хронические обструктивные болезни легких (ХОБЛ) – бронхиальная астма и обструктивный бронхит [9].

Диагностическое обследование больных с персистирующей формой ФП до начала терапии пропафеноном должно включать тщательный сбор жалоб и анамнеза, объективное обследование больного и электрокардиографию (ЭКГ) [4]. При первом приеме нагрузочной дозы 450-600 мг *per os* пропафенона желательно выполнение контрольной ЭКГ или Холтеровского мониторирования для оценки динамики длительности интервалов PQ и QT.

Эффективность однократного приема *per os* 450-600 мг пропафенона по данным многих placebo-контролируемых исследований составляет 56%-83% [10]. Эффективность приема пропафенона *per os* для купирования пароксизма ФП – 76% [10]. Применение *per os* пропафенона в дозе 600 мг восстанавливало СР у 72% больных с рецидивирующей формой ФП [11]. Исследования с использованием нагрузочной дозы пропафенона *per os* показали наиболее высокую эффективность препарата при купировании пароксизмов ФП продолжительностью до 24 часов, при этом время восстановления СР по данным различных авторов составило 2-4 часа.

Одним из наиболее масштабных исследований, изучавших эффективность пероральной нагрузочной дозы пропафенона при купировании пароксизмов ФП, является мета-анализ, в котором было показано, что при назначении *per os* 600 мг пропафенона СР в течение первых 4 часов восстановили 41% больных; это было достоверно выше при сравнении с приемом *per os* амиодарона

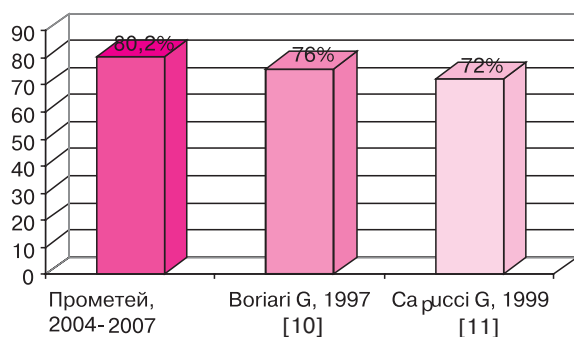


Рис. 1 Восстановление СР при приеме *per os* 600 мг пропафенона по данным различных многоцентровых исследований.

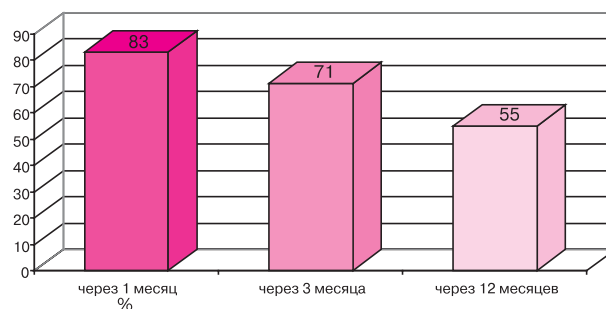


Рис. 2 Сохранение СР у больных с персистирующей формой ФП на фоне лечения пропафеноном в дозе 450 мг/сут.

или соталола [12]. В другом мета-анализе эффективность однократного приема *per os* пропафенона в дозе 600 мг варьировала от 56% до 83% в зависимости от длительности пароксизма ФП и продолжительности наблюдения. При этом среднее время восстановления СР составило от 110 ± 59 мин до 287 ± 352 мин. [13]. В исследовании, посвященном поиску оптимального режима перорального назначения пропафенона для восстановления СР, все больные были рандомизированы на 3 группы по приему нагрузочной дозы пропафенона: 600 мг, 300 мг и 150 мг соответственно; наилучшие результаты были получены при приеме *per os* однократно 600 мг пропафенона. Через 8 часов в этой группе СР восстановили 77% больных [14].

Безопасность антиаритмической терапии — одно из наиболее важных условий успешного лечения рецидивирующей формы ФП. Исследования по изучению эффективности пероральной нагрузочной дозы пропафенона не обнаружили опасных побочных эффектов, таких как развитие полиморфной желудочковой тахикардии (ЖТ) типа «пируэт». Однако, являясь препаратом IC класса, пропафенон замедляет скорость деполяризации в результате влияния на фазу 0 потенциала действия, что нарушает внутрижелудочковую проводимость и приводит к расширению комплекса QRS. К наиболее частым побочным эффектам пропафенона при приеме *per os* нагрузочной дозы 600 мг относят трансформацию ФП в трепетание предсердий (ТП) с высокой ЧЖС, брадикардию и гипотонию [2].

Оценке безопасности нагрузочной дозы пропафенона было посвящено многоцентровое исследование SATE (Safety Antiarrhythmic Therapy Evaluation). При применении нагрузочной дозы пропафенона *per os* тяжелые побочные явления не наблюдались. Наиболее часто встречалось бессимптомное, продолжительностью не более 30 с ТП с АВ проведением 2:1 у 21% больных. Авторы сделали вывод, что применение пропафенона является эффективным и безопасным методом восстановления СР [3].

В России наиболее масштабным исследованием по изучению эффективности и безопасности перорального приема пропафенона в купировании и профилактике пароксизмов ФП является исследование ПРОМЕТЕЙ (ПРОпафенон при восстановлении синусового ритма у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий) 2007г [15] с участием 764 больных с рецидивирующей формой ФП из 16 различных регионов Российской Федерации. Больные случайным образом были разделены на 2 группы. I группу составили 486 пациентов в возрасте 31-62 лет (средний возраст $57,6 \pm 2,8$), которым для купирования пароксизма ФП назначался пропафенон (Пропанорм®, ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о.) в дозе 600 мг *per os*. Во II группу вошли 296 пациентов в возрасте 39-68 лет (средний возраст $56,4 \pm 4,2$), которые использовали пропафенон (Пропанорм®) для профилактики пароксизмов ФП в дозе 450 мг/сут. Эффективность поддерживающей антиаритмической терапии оценивалась через 1, 3 и 12 месяцев от начала лечения с использованием суточного мониторирования ЭКГ [15]. При пероральном приеме нагрузочной дозы 600 мг пропафенона СР был восстановлен у 389 (80,2%) пациентов (рисунок 1). Время восстановления СР составило в среднем 210 ± 50 мин [15].

Высокая эффективность препарата в первые часы соответствует его фармакокинетике при приеме *per os*. Пропафенон быстро и полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте в течение 2 часов, и его концентрация в плазме крови достигает максимума [2]. Тяжелые побочные эффекты при приеме нагрузочной дозы 600 мг отсутствовали; у 24 (4,9%) пациентов наблюдалась артериальная гипотония с артериальным давлением 100/70 мм рт.ст., у 6 (1,2%) больных возникла АВ блокада I степени. Полученные данные подтверждают результаты предшествующих исследований по антиаритмической активности пропафенона [15].

Таким образом, назначение пропафенона (Пропанорма®) в нагрузочной дозе 600 мг *per os* является эффективным и безопасным методом

восстановления СР у больных с персистирующей формой ФП.

Результаты профилактической терапии были оценены при лечении больных II группы. Через 1 месяц лечения пропафеноном в дозе 450 мг/сут. сохранился СР у 245 (83%), через 3 месяца антиаритмической терапии — у 210 (71%), через 12 месяцев — у 162 (55%) пациентов (рисунок 2).

Эффект противорецидивной антиаритмической терапии в первые 3 месяца лечения Пропа-нормом® можно считать хорошим, а через 12 месяцев лечения удовлетворительным. Результаты исследования показали некоторое снижение эффективности пропафенона при длительном приеме.

Полученные данные подтверждают результаты предшествующих работ по антиаритмической активности пропафенона при длительном профилактическом приеме, которые содержат сообщения об эффективности длительного профилактического лечения пропафеноном в течение 15 месяцев наблюдения у 61% больных в сравнении с 45% в группе плацебо [16].

Таким образом, длительное назначение пропафенона в дозе 450 мг/сут. является эффективным методом сохранения СР у больных с персистирующей формой ФП.

Одним из наиболее актуальных вопросов современной кардиологии остается изучение параметров сократительной функции миокарда при профилактическом приеме антиаритмических препаратов. До настоящего времени не известно, предотвращает ли поддерживающая антиаритмическая терапия развитие и прогрессирование инотропной дисфункции миокарда.

В исследовании ПРОМЕТЕЙ было показано, что лечение пропафеноном в дозе 450 мг/сут. рег os является высоко эффективным для профилактики пароксизмов ФП. Основная цель поддерживающей антиаритмической терапии состоит в уменьшении частоты рецидивов ФП и увеличении времени между пароксизмами, что ведет к улучшению гемодинамических параметров. Результаты исследования ПРОМЕТЕЙ обнаружили, что через 3 месяца сохранения СН на фоне лечения пропафеноном в дозе 450 мг/сут. рег os у больных с рецидивирующей формой ФП отмечался достоверный рост показателей наполнения за 1/3 диастолы и максимальной скорости наполнения по данным равновесной радиовентрикулографии. Наблюдалось достоверное увеличение вклада предсердий в диастолу левого и правого желудочков, что свидетельствует о повышении сократительной способности предсердий.

Основным электрофизиологическим эффектом пропафенона является выраженное торможение трансмембранных натриевых каналов — антиаритмический препарат IC класса. Как блокатор натриевых каналов, он уменьшает максимальную

скорость быстрой деполяризации потенциала действия клеток миокарда предсердий, желудочков и волокон Пуркинье. Вызываемая пропафеноном блокада натриевых каналов зависит от концентрации препарата и наиболее выражена в ишемизированной ткани. Поэтому применение пропафенона у больных с ОКС противопоказано. Пропафенон, как и другие антиаритмические препараты IC класса, оказывает прямое, отрицательное инотропное действие, однако гемодинамически значимое только у пациентов с низкой фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) < 40%. У больных с ФВ ЛЖ > 50% пропафенон не оказывал влияние на показатели сократительной функции миокарда.

Таким образом, результаты исследования показали, что терапия пропафеноном в дозе 450 мг/сут. не ухудшает показатели инотропной функции миокарда. При этом сохранение СР у пациентов с рецидивирующей формой ФП позволяет предотвратить становление и прогрессирование ХСН.

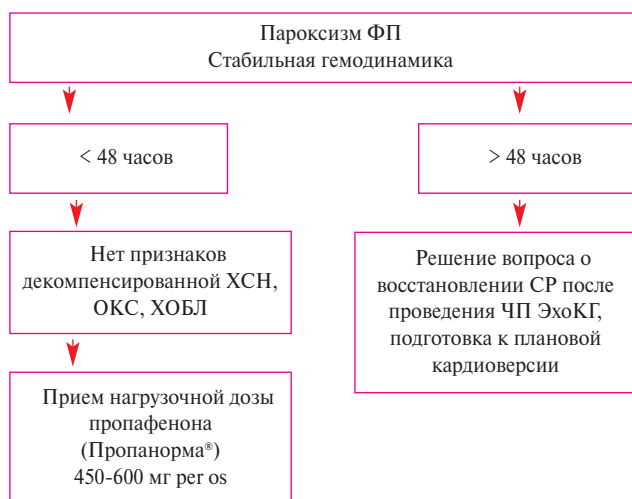
Благоприятными факторами при длительном приеме пропафенона являются его безопасность и низкая органотоксичность по сравнению с другими антиаритмическими препаратами [4]. Период полувыведения пропафенона составляет в среднем 10 часов, препарат не кумулируется в тканях и хорошо переносится больными. Побочные эффекты при длительном приеме пропафенона обнаруживались значительно реже при сравнении с амиодароном [9].

При длительном приеме пропафенона для профилактики рецидивов ФП используют следующие схемы лечения:

- начинать прием препарата следует с минимальной дозы по 150 мг пропафенона 3 раза в сутки,
- при появлении рецидивов аритмии возможно увеличение дозы до 300 мг пропафенона 2 раза в сутки,
- у больных с избыточной массой тела или при частых длительных пароксизмах ФП максимальная доза может достигать 900 мг/сут., в таком случае желательно назначать по 300 мг пропафенона 3 раза в сутки.

Продолжительность приема пропафенона не имеет ограничений, проспективное наблюдение больных, лечившихся пропафеноном, не обнаружило развития тяжелых побочных эффектов. Учитывая короткий период полувыведения и отсутствие кумулятивных свойств, препарат может назначаться длительно, без перерывов.

ФП сопровождается ТЭО, среди которых 75% составляют различные цереброваскулярные нарушения [4]. Одним из наиболее значимых факторов риска (ФР) развития ТЭО у больных с ФП является наличие патологии клапанного аппарата сердца. Степень риска ТЭО у больных ревматическими пороками сердца с ФП оценивается всегда как



Примечание: ЧП ЭхоКГ - чреспищеводная эхокардиография.

Рис. 3 Пропафенон в купировании пароксизмов ФП [4, 15].

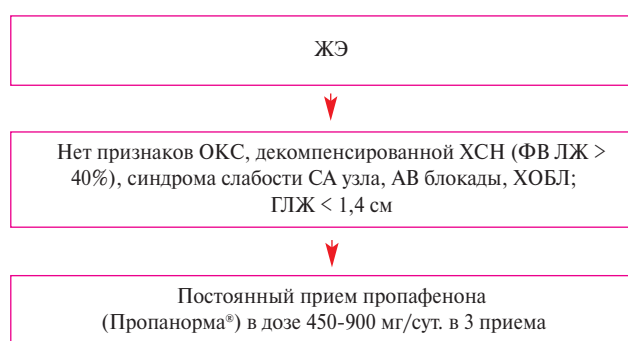
«очень высокая». У больных с ФП без поражений клапанов риск ТЭО зависит от возраста и заболевания сердечно-сосудистой системы [4]. Больные < 60 лет без признаков грубой органической патологии сердца и длительного анамнеза ССЗ имеют низкий риск развития инсульта, который составляет не более 1,3% в течение ближайших 15 лет [9]. Риск ТЭО резко возрастает у пациентов, перенесших инсульт или преходящее нарушение мозгового кровообращения; он оценивается как высокий при наличии хотя бы одного из ФР. Помимо тромбозов, СН, артериальная гипертония, пожилой возраст и сахарный диабет являются независимыми ФР ишемического инсульта при ФП у больных без поражения клапанов [17].

Для профилактики ТЭО применяют не прямые антикоагулянты (варфарин) или антиагреганты (аспирин). У всех больных с персистирующей формой ФП и высоким риском инсульта показана терапия варфарином под контролем международного нормализованного отношения (МНО) [9]. Максимальная защита от ишемического инсульта при ФП достигается при значении МНО 2,0-3,0 (целевой уровень МНО 2,5).

$$МНО = \left(\frac{\text{Протромбиновое время пациента}}{\text{Протромбиновое время нормальной плазмы}} \right)^{МИЧ},$$

где МИЧ – международный индекс чувствительности.

МНО необходимо определять как в начальной фазе лечения варфарином, так и во время поддерживающей терапии. У больных с персистирующей формой ФП для профилактики ТЭО начальная доза варфарина должна быть 2,5 мг/сут.; последующее изменение дозы происходит в зависимости от уровня МНО [4]. Определять дозу варфарина в начале терапии желательно ежедневно до достижения терапевтического эффекта, сохраняемого в течение 2 последовательных дней, затем 2 раза в неделю в течение 2 недель, а через месяц – 1 раз в 4 недели [18].



Примечание: ГЛЖ - гипертрофия левого желудочка.

Рис. 5 Пропафенон в лечении желудочковых экстрасистол [9].

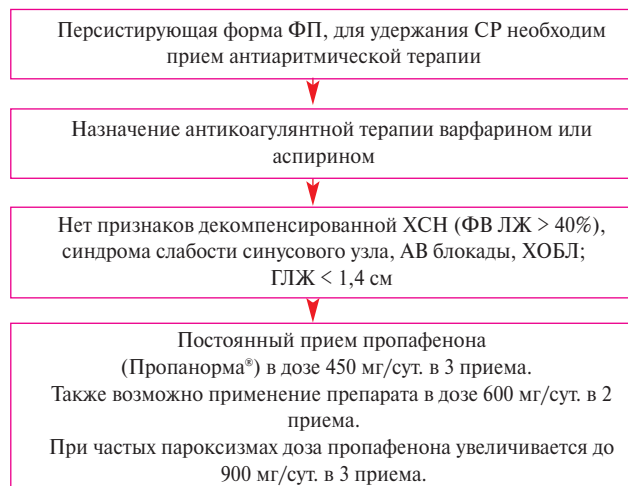
Пациентам < 65 лет с персистирующей формой ФП без других ФР рекомендуется назначать аспирин в дозе 325 мг/сут.

Алгоритм назначения пропафенона для купирования и профилактики пароксизмов ФП представлен на рисунках 3 и 4.

Пропафенон в лечении пароксизмов наджелудочковой тахикардии

Пароксизмальные наджелудочковые тахикардии (ПНТ) составляют 4/5 от общего числа тахикардий. Они занимают промежуточное место между потенциально летальными аритмиями и доброкачественными НСР. ПНТ возникают у пациентов всех возрастных групп, однако у молодых пациентов без сопутствующих ССЗ чаще тахикардия обусловлена наличием функционирующих дополнительных проводящих путей, а в старших возрастных группах – нарушением функционирования АВ-узла [1]. Согласно рекомендациям АСС/АНА/ESC 2003, в группу НТ относят АВ-узловую реципрокную тахикардию и АВ-реципрокную тахикардию с участием дополнительных проводящих путей [19].

Выбор терапии для купирования ПНТ определяется шириной комплексов QRS. При длительности < 120 мс, диагностируется «узкая» ПНТ. Если



Примечание: ГЛЖ - гипертрофия левого желудочка.

Рис. 4 Пропафенон при сохранении СР у больных с рецидивирующей формой ФП [4, 15].

длительность комплексов QRS > 120 мс проводится дифференциальная диагностика между «широкой» ПНТ и ЖТ [19]. Фармакологические свойства пропафенона позволяют использовать этот препарат для купирования ПНТ с узкими комплексами.

В последних рекомендациях по лечению НТ (АСС/АНА/ESC, 2003) пропафенон отнесен к препаратам выбора, используемых для купирования ПНТ (класс доказательства IIA) [19]. Хорошая переносимость пропафенона и удобство применения рег ос нагрузочной дозы 600 мг позволяют рекомендовать его для купирования пароксизмов наджелудочковых аритмий. Эффективность купирования ПНТ с помощью пропафенона зависит от вида тахикардии, характера основного заболевания и наличия дополнительных путей АВ проведения [1]. Наибольшая эффективность применения нагрузочной дозы пропафенона отмечена при купировании ПНТ из АВ соединения. Пропафенон может быть рекомендован для купирования и профилактики рецидивов НТ у больных с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта; он тормозит антеградное проведение по дополнительным путям. Высокая эффективность препарата обнаружена при лечении тахикардий с коротким рефрактерным периодом антеградного проведения [3].

Одним из наиболее крупных исследований, изучавших эффективность пропафенона в купировании и профилактике пароксизмов ПНТ, стал мета-анализ, результаты которого опубликованы в 1998г. В анализ были включены 1843 больных с наджелудочковыми НСР; длительность наблюдения за больными составила > 1 года. Профилактический прием пропафенона позволял сохранять СР более чем у 60% пациентов в течение 1 года, побочные эффекты имели место крайне редко [20].

Для купирования НТ наиболее часто используется прием нагрузочной дозы 450 мг; для профилактики пароксизмов ПНТ пропафенон назначается в дозе 150 мг 3 раза в сутки.

Таким образом, пропафенон является высокоэффективным и безопасным антиаритмическим препаратом, который может с успехом использоваться для купирования ПНТ и профилактики их рецидивов.

Пропафенон в лечении желудочковой экстрасистолии

Желудочковая экстрасистолия (ЖЭ) относится к числу наиболее распространенных аритмий.

Неблагоприятное прогностическое значение ЖЭ увеличивается с возрастом и при тяжелых заболеваниях сердца, когда она рассматривается в качестве предвестника желудочковых тахикардий и возможной гибели больного [1].

Лечение ЖЭ часто вызывает определенные трудности в клинической практике, что обусловлено индивидуальной чувствительностью пациентов к различным препаратам, недостаточно выраженным антиаритмическим эффектом и появлением побочного действия препаратов [21]. Исследования CAST I (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial I) и CAST II показали, что назначение больших доз препаратов IC класса (флекаинида, энкаинида и морицизина) для лечения ЖЭ значительно повышало внезапную и общую смертности [22]. Пропафенон в исследованиях CAST I и CAST II не использовался. При ретроспективном анализе результатов CAST было отмечено, что назначение малых доз антиаритмических препаратов для лечения ЖЭ может способствовать снижению риска внезапной смерти [23].

Пропафенон относят к препаратам первого ряда для лечения ЖЭ с эффективностью > 70%. Препарат эффективен при ЖЭ, вызываемой физической нагрузкой, на фоне синусовой тахикардии или высокой активности симпатoadренальной системы [1]. Высокая эффективность пропафенона при лечении ЖЭ была показана в исследовании с участием 43 пациентов с ЖЭ; ишемическая болезнь сердца (ИБС) была диагностирована у 33 больных. Для лечения ЖЭ всем больным был назначен пропафенон в дозе 150 мг 2-3 раза в сутки. Через год терапии пропафеноном (Пропанорм®, ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о.) достоверное уменьшение количества ЖЭ по данным суточного мониторинга ЭКГ наблюдалось у 67% пациентов. Тяжелых побочных эффектов зарегистрировано не было. Было отмечено, что через год терапии пропафеноном короткими курсами достоверно улучшилось КЖ больных с ЖЭ [21]. Таким образом, пропафенон является эффективным и безопасным препаратом для лечения ЖЭ и может быть рекомендован больным ИБС без признаков ХСН и ОКС.

Доза пропафенона при лечении ЖЭ составляет 450-900 мг/сут.; возможен прием препарата короткими курсами продолжительностью 4-8 недель с перерывами или постоянный прием (рисунок 5).

Литература

1. Фомина И. Г. Нарушения сердечного ритма. Москва. Русский врач 2003; 350 с.
2. Zipes DP. Management of cardiac arrhythmias: Pharmacological, electrical and surgical techniques. In: E Braunwald (ed) Heart disease-5th edition. Philadelphia 1997; 593-639.
3. Миллер О.Н., Пономаренко С.В. Диагностика и лечение наджелудочковых тахикардий. Пропафенон: основы клинической фармакологии и опыт применения при фибрилляции предсердий. Новосибирск 2003; 31 с.
4. ACC/AHA/ESC guidelines for management of patients with atrial fibrillation. Circulation 2006; 114: 700-852.
5. 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.
6. Wyse DG. The AFFIRM trial: main trial and substudies – what can we expect? J Interv Cardiac Electrophys 2000; 4: 171-6.
7. Сыркин А.Л., Добровольский А.В., Тактика лечения больных с постоянной формой мерцательной аритмии: современное состояние проблемы. Cons med 2001; 1(10): 492-5.
8. Татарский Б.А. Пароксизмальные формы фибрилляции предсердий: выбор купирующей терапии. Кардиоваск тер профил 2007; 7(3): 78-85.
9. Crijns HJGM, Allessie MA, Lip GYN. Atrial fibrillation: epidemiology, pathogenesis and diagnosis. In book «Cardiovascular medicine» edited by A.J.Camm 2006; 873.
10. Boriani G, Biffi M, Capucci A, et al. Oral propafenone to convert recent-onset atrial fibrillation in patients with and without underlying heart disease. A randomized controlled trial. Ann Intern Med 1997; 126: 621-4.
11. Capucci A, Villiani G, Aschieri D. Safety of oral propafenone in the conversion of recent-onset atrial fibrillation to sinus rhythm: a prospective parallel placebo – controlled multicentred study. Int J Cardiol 1999; 68: 187-96.
12. Deneer VH, Borgh MB, Kingma JH, et al. Oral antiarrhythmic drugs in converting recent onset atrial fibrillation. Pharm World Sci 2004; 26(2): 66-78.
13. Khan IA. Single oral loading dose of propafenone for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. JACC 2001; 37(2): 542-7.
14. Antonelli D, Darawsha A, Rimbro S, et al. Propafenone dose for emergency room conversion of paroxysmal atrial fibrillation. Harefuah 1999; 136(11): 857-9, 915.
15. 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.
16. Dogan A, Ergene O, Nazli C. 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.
17. Tsang TS, Barnes ME, Gersh BJ, et al. Risks for atrial fibrillation and congestive heart failure in patients ≥ 65 years of age with abnormal left ventricular diastolic relaxation. Am J Cardiol 2004; 93(1): 54-8.
18. Singer DE, Albert GW, Dalen JE, et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Chest 2004; 126: 429-56.
19. MANAGEMENT OF PATIENTS With Supraventricular Arrhythmias. JACC 2003; 42: 1493-531.
20. Хамицаева Е.О., Джанашия П.Х., Богданова Е.А. Прием внутрь нагрузочных доз антиаритмических препаратов для восстановления синусового ритма при мерцании предсердий. РКЖ 2003; 3: 65-8.
21. Дошицин В.Л., Крамынина О.А., Чернова Е.В., и др. Пропафенон (ПРОПАНОРМ) – терапевтический эффект и влияние на качество жизни больных с экстрасистолей. РКЖ 2006; 6: 12-6.
22. CAST II Investigators. Effect of antiarrhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction. N Engl J Med 1992; 327: 227.
23. Goldstein S, Brooks MM, Ledingham R, et al. Association between ease of suppression of ventricular arrhythmia and survival. Circulation 1995; 91: 79-83.

Поступила 03/08-2007