

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

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. PROMETHEY – an open, multicenter, pilot study performed in the Russian Federation

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 пропафенона для купирования пароксизмов фибрилляции предсердий (ФП) при однократном приеме нагрузочной дозы 600 мг перорально.

Материал и методы. В исследование включены 233 пациента с персистирующей формой ФП в возрасте 31-62 лет (средний возраст $57,6 \pm 2,8$) из 10 различных регионов России. Для купирования пароксизма ФП всем больным назначался пропафенон в дозе 600 мг per os.

Результаты. При пероральном приеме нагрузочной дозы 600 мг пропафенона синусовый ритм был восстановлен у 196 (84%) пациентов. Время восстановления синусового ритма составило в среднем 220 ± 60 минут. Купирующий эффект пропафенона в первые 4 часа от приема препарата наступил у 150 (64%) больных. Побочные эффекты при приеме нагрузочной дозы были обнаружены у 15 (6%) пациентов: нарушение внутрижелудочковой проводимости – у 7 (3%) больных, атриовентрикулярная блокада II степени – у 6 (3%), диспепсические явления – у 2 (0,9%) больных. Снижение артериального давления до 100/70 мм рт.ст. наблюдалось в 24 (10%) случаях. Побочные эффекты дополнительного лечения не требовали и исчезли самостоятельно.

Заключение. Назначение пропафенона в нагрузочной дозе 600 мг перорально эффективно и безопасно для восстановления синусового ритма у больных с персистирующей формой ФП. Восстановление синусового ритма после однократного приема пропафенона в нагрузочной дозе наступило в среднем в течение 220 ± 60 минут; в первые 4 часа у 64% больных.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, пропафенон, фармакологическая кардиоверсия, эффективность и безопасность антиаритмической терапии.

Aim. To study efficacy and safety of propafenone (loading single dose of 600 mg per os) in treating atrial fibrillation (AF) paroxysms.

Material and methods. The study included 233 patients with persistent AF, aged 31-62 (mean age 57.6 ± 2.8 years), from 10 Russian regions. For AF paroxysm treatment, all patients received propafenone (600 mg per os).

Results. Propafenone restored sinus rhythm in 196 patients (84%). Mean time to restoring sinus rhythm was 220 ± 60 minutes. In the first 4 hours, anti-AF effect of propafenone was observed in 150 participants (64%). Adverse events were registered in 15 patients (6%): intraventricular block - in 7 individuals (3%), Stage II atrio-ventricular block – in 6 (3%), dyspepsia – in 2 patients (0.9%). Blood pressure drop to 100/70 mm Hg was observed in 24 cases (10%). Adverse effects disappeared without any additional therapy.

© Коллектив авторов, 2005

Тел.: (095) 245 45 32

e-mail: andrey.vetluzhskiy@gmail.com

Conclusion. Propafenone therapy (600 mg per os) effectively and safely restored sinus rhythm in 84% of the patients with persistent AF. The mean time of sinus rhythm conversion was 220 ± 60 minutes; in the first 4 hours, sinus rhythm was restored in 64% of the patients.

Key words: Atrial fibrillation, propafenone, pharmaceutical cardioversion, efficacy and safety of antiarrhythmic therapy.

Фибрилляция предсердий (ФП) — наиболее часто встречающееся нарушение ритма сердца. Частота ФП в популяции составляет 0,4% и увеличивается с возрастом пациентов [11]. Появление ФП ведет к ухудшению качества жизни, увеличению заболеваемости и росту госпитализаций. Смертность среди пациентов с ФП в 2 раза выше, чем у больных с синусовым ритмом, что связано с увеличением числа тромбоэмболических осложнений и прогрессированием хронической сердечной недостаточности (ХСН) [12].

Купирование пароксизма ФП в первые сутки значительно уменьшает риск тромбоэмболических осложнений, электрофизиологическое и структурное ремоделирование предсердий [11]. Восстановление синусового ритма у больных с персистирующей формой ФП является актуальной и до конца не изученной проблемой. Для лечения пациентов с персистирующей формой ФП в арсенале врача имеются различные препараты — хинидин, амиодарон, пропафенон, соталол и др. [6]. В этом ряду пропафенон является уникальным препаратом, т.к. сочетает в себе, помимо свойств препаратов IC класса, еще и качества антиаритмических средств II, III, IV классов [4]. Фармакокинетика пропафенона позволяет назначать препарат per os в виде нагрузочной дозы [5], однако существует небольшой клинический опыт его применения для лечения ФП. Проведено открытое, мультицентровое, пилотное исследование «ПРОМЕТЕЙ» (ПРОпафенон при восстановлении синусового ритма у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий), целью которого было изучить эффективность и безопасность пропафенона для купирования пароксизмов ФП при однократном пероральном приеме нагрузочной дозы 600 мг.

Материал и методы.

В исследование были включены 233 пациента с персистирующей формой ФП в возрасте 31–62 года (средний

возраст $57,6 \pm 2,8$) из 10 различных регионов РФ [1–3,5]. Для купирования пароксизма ФП всем больным назначался пропафенон (Пропанорм®, ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о., Чешская республика) в дозе 600 мг.

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

Длительность существования персистирующей формы ФП составила от 1 до 8 лет (в среднем $5,55 \pm 3,5$), частота возникновения ФП — 1–8 эпизодов аритмии в течение месяца, продолжительность последнего пароксизма не >48 часов (в среднем 22 ± 12) (таблица 1).

Основной причиной ФП была ишемическая болезнь сердца (ИБС), которая диагностирована у 131 (56%) пациента, артериальная гипертензия (АГ) была выявлена у 73 (31%) больных, идиопатическая форма ФП — у 24 (11%) пациентов, включенных в исследование.

Критериями исключения служили: синдром слабости синусового узла; атриовентрикулярная (АВ) блокада I–III степеней; врожденный или приобретенный синдромы удлиненного интервала QT, Вольфа-Паркинсона-Уайта, Бругады; наличие декомпенсированной ХСН IIБ–III стадий по классификации Н.Д.Стражеско, В.Х.Василенко 1935, IV функционального класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НЮНА); инфекционный эндокардит, перикардиты или миокардиты; ревматические и врожденные пороки сердца, острый инфаркт миокарда, хронические обструктивные заболевания легких, любые нарушения функции щитовидной железы, выраженная патология почек, печени; заболевания крови и онкологическая патология.

Всем больным проводились клиническое и лабораторно-инструментальное обследования. Они предусматривали оценку жалоб, анамнеза, выявление факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, определение объективного статуса больного, лабораторные методы исследования. Среди инструментальных методов использовали стандартную ЭКГ в 12 отведениях, суточное мониторирование (СМ) ЭКГ по Холтеру, эхокардиографию (ЭхоКГ).

При статистической обработке полученных результатов на РС использовалась программа Statistica 6.0 с применением стандартных статистических методов обработки информации. Цифровые результаты описывались с помощью средней арифметической M и ее средне-квадратического отклонения $\pm \sigma$; использовался критерий Стьюдента. Достоверными считали результат статистических исследований при вероятности ошибки $p < 0,05$, что соответствует значениям, принятым в медико-биологических исследованиях.

Таблица 1

Клиническая характеристика больных

Клиническая характеристика больных	
Средний возраст, лет	57,6 ± 2,8
Мужчины	120 (52%)
Женщины	113 (48%)
Длительность существования ФП, годы	5,55 ± 3,5
Частота возникновения пароксизмов, приступы/месяц	2,7 ± 2,0
Продолжительность последнего пароксизма, часы	22 ± 12
ИБС	131 (56%)
АГ	73 (31%)
Идиопатическая форма ФП	24 (11%)
Дилатационная кардиомиопатия	5 (2%)

Результаты и обсуждение

При пероральном приеме нагрузочной дозы 600 мг пропafenона синусовый ритм был восстановлен у 196 (84%) больных. Сохранялась ФП без восстановления синусового ритма у 37 (16%) больных, но при этом наблюдалось урежение частоты желудочковых сокращений. Среди них ФП при ИБС была у 32 (14%) и при дилатационной кардиомиопатии у 5 (2%) больных, а величина передне-заднего размера левого предсердия по данным ЭхоКГ, у всех 37 пациентов превышала 45 мм.

Время восстановления синусового ритма составило в среднем 220 ± 60 минут. Купирующий эффект пропafenона в первые 4 часа от приема препарата наступил у 150 (64%) пациентов. Эффективность пропafenона для купирования пароксизма ФП зависит от давности возникшего эпизода аритмии. При продолжительности пароксизма ФП > 48 часов, значительно снижается эффективность назначенной антиаритмической терапии [10].

Высокая эффективность препарата в первые часы соответствует его фармакокинетике при приеме per os. Пропafenон быстро и полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте в течение двух часов, и его концентрация в плазме крови достигает максимума [7].

Полученные данные подтверждают результаты предшествующих исследований по антиаритмической активности пропafenона (рисунок 1). Эффективность перорального приема пропafenона для купирования пароксизма ФП составила 76% [8]; пропafenон в дозе 600 мг per os восстановил синусовый

ритм у 72% больных с рецидивирующей формой ФП [9].

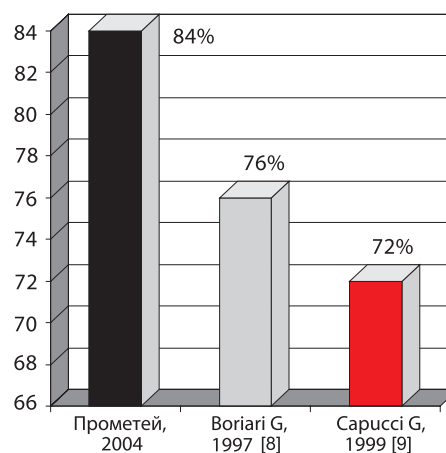


Рис. 1 Восстановление синусового ритма при пероральном приеме 600 мг пропafenона по данным различных многоцентровых исследований.

Таким образом, назначение пропafenона в нагрузочной дозе 600 мг per os эффективно для восстановления синусового ритма у больных с персистирующей формой ФП.

Одним из важных аспектов антиаритмической терапии является ее безопасность. Побочные эффекты при приеме нагрузочной дозы пропafenона были обнаружены у 15 (6%) пациентов. Нарушение внутрижелудочковой проводимости зарегистрировано у 7 (3%) больных, АВ блокада II степени у 6 (3%) пациентов, диспепсические расстройства возникли у 2 (0,9%) больных. Снижение артериального давления (АД) до 100/70 мм рт.ст. наблюдалось в 24 (10%) случаях (таблица 2). Побочные эффекты дополнительного лечения не требовали и исчезли самостоятельно.

Таблица 2

Побочные эффекты при пероральном приеме 600 мг пропафенона

Побочные эффекты	Количество пациентов
АВ блокада II степени	6 (3%)
Нарушения внутрижелудочковой проводимости	7 (3%)
Диспепсические явления	2 (0,9%)
Снижение АД до 100/70 мм рт.ст.	24 (10%)

В настоящем исследовании назначение однократно 600 мг пропафенона *per os* не приводило к серьезным побочным эффектам с развитием синусовой брадикардии, желудочковых аритмий, а также выраженной гипотонии. По данным литературы, частота развития побочных эффектов при приеме аналогичной дозы пропафенона, составляет от 2% до 19% и зависит от органической патологии сердца [8,9].

Выводы

- Назначение пропафенона в нагрузочной дозе 600 мг перорально эффективно и безопасно для восстановления синусового ритма у 84% больных с персистирующей формой ФП.
- Восстановление синусового ритма после однократного приема внутрь пропафенона в нагрузочной дозе 600 мг наблюдалось в среднем в течение 220 ± 60 минут; в первые 4 часа у 64% больных.

* И.В. Антонченко, Е.В. Борисова, А. Захар, И.О. Курлов, С.В. Попов (НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН, Томск); О.А. 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, Л.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. Спиридулос (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)

Литературы

1. Боровков Н.Н., Мазалков К.В., Советская Е.В. и др. Эффективность пропафенона в купировании пароксизмов фибрилляции предсердий. РКЖ 2003; 5: 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: 41-5.
4. Татарский Б.А. Протекторный эффект пропафенона при пароксизмальных реципрокных атриовентрикулярных тахикардиях. РКЖ 2004; 1: 45-53.
5. Скибицкий В.В., Кудряшов Е.А., Спиридулос Н.А. Изучение эффективности пропафенона при пароксизмальной фибрилляции предсердий. РКЖ 2004; 6: 68-70.
6. 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.
7. Boriani G, Capucci A, Lenzi T, et al. Propafenone for conversion of recent-onset atrial fibrillation: a controlled comparison between oral loading dose and intravenous administration. Chest 1995; 108: 355-8.
8. Boriani G, Biffi M, Capucci A. 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: 621-5.
9. 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.
10. Ergene V, Ergene O, Fowler J. Predictors of success in the conversion of recent-onset atrial fibrillation using oral propafenone. Eur J Emerg Med 1998; 5: 425-8.
11. 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.
12. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. Stroke 1991; 22: 983-8.

Поступила 02/06-2005