

---

# ПРОпафенон при восстановлении и сохранении синусового ритма у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий: новые результаты исследования "ПРОМЕТЕЙ"

---

И.Г. Фомина, А.И.Тарзиманова, А.В.Ветлужский, А.А.Абрамова (ММА им. И.М.Сеченова)  
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)

В.А.Шульман, М.В.Маринина, Г.В.Матюшин, Л.Е.Пичковская (Красноярская медицинская академия)  
Н.Н.Боровков, О.Е.Вилкова, А.А.Востокова, Т.В.Королева, К.В.Мазалов, Е.Б.Мальшева, 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 (УГМА, 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) Х.Х.Шугушев (Кабардино-Балкарский  
государственный университет, Нальчик) Ю.М.Поздняков (Московский областной кардиологический центр,  
Жуковский) Э.Г.Волкова, Д.Л.Ильиных (УГМАДО, Челябинск) Б.А.Татарский (НИИ кардиологии им.  
В.А.Алмазова, Санкт-Петербург) Ю.А. Бунин (Российская медицинская академия последипломного  
образования, Москва) Л.К. Анфалова (Калуга) Н.Н.Исакова, Ю.В.Кулаков, А.М.Кононова, О.П.Моднова,  
Л.М.Молдованова, О.А.Просексов (Владивосток)

**В** настоящее время фибрилляция предсердий (ФП) является одним из наиболее часто встречающихся нарушений сердечного ритма. В России ФП составляет более 40% всех аритмий и занимает первое место среди причин госпитализации по поводу нарушений сердечного ритма. ФП сопровождается высоким риском тромбоэмболических осложнений, развитием аритмогенной кардиомиопатии и значительно повышает смертность среди больных с хронической сердечной недостаточностью.

Основные направления терапии ФП - восстановление и сохранение синусового ритма, при перманентной форме ФП - поддержание нормосистолии и профилактика тромбоэмболических осложнений. Согласно результатам исследований AFFIRM (The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management) и RACE (Rate Control versus Electrical Cardioversion for persistent atrial fibrillation) сравнительная оценка двух возможных стратегий в лечении больных с персистирующей ФП: восстановления и поддержания синусового ритма и контроля частоты желудочковых сокращений, преимуществ одного метода над другим не выявила [1, 2].

Основными целями тактики восстановления и сохранения синусового ритма при ФП являются: уменьшение симптомов (сердцебиение, слабость, одышка), профилактика тромбоэмболических осложнений, предотвращение развития аритмогенного ремоделирования миокарда и сердечной недостаточности. Однако назначение антиаритмических препаратов сочетается с высоким риском развития побочных эффектов [3].

Пароксизм ФП может быть купирован с помощью внутривенного или перорального введения антиаритмических препаратов. Новые подходы в лечении персистирующей формы ФП связаны с применением современных антиаритмических препаратов I и III классов.

Результаты последних исследований показали высокую эффективность пропафенона при восстановлении и сохранении синусового ритма у пациентов с персистирующей формой

ФП [4]. Фармакокинетика пропafenона позволяет назначать препарат внутрь в виде нагрузочной дозы [5], однако существует небольшой клинический опыт его применения для лечения при ФП.

Нами проведено исследование, целью которого стало изучение эффективности и безопасности перорального приема пропafenона при восстановлении и сохранении синусового ритма у больных с персистирующей формой ФП.

#### **Материал и методы**

В исследование включены 607 пациентов с персистирующей формой ФП в возрасте от 31 года до 69 лет (в среднем  $57,1 \pm 2,5$  года) из 16 различных регионов РФ [5-11].

Всем больным проводилось клиническое и лабораторно-инструментальное обследование. Общее клиническое обследование пациентов включало изучение жалоб, анамнеза, выявление факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, оценку объективного статуса больного, проведение лабораторных методов обследования. Среди инструментальных методов обследования больным проводили стандартную электрокардиографию (ЭКГ), исследование в 12 отведениях, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, эхокардиографию. Оценка эффективности лечения антиаритмической терапии пропafenоном проводили по данным суточного мониторирования ЭКГ в сравнении с плацебо.

Больные случайным образом были разделены на 2 группы. Группу 1 составили 389 пациентов в возрасте от 31 года до 62 лет (средний возраст  $58,6 \pm 2,5$  года), которым для купирования пароксизма ФП назначали пропafenон (препарат "Пропанорм") в нагрузочной дозе 600 мг внутрь (однократно). Среди них 90 больных получали плацебо.

В группу 2 вошли 218 пациентов в возрасте от 39 до 68 лет (средний возраст  $56,4 \pm 4,2$  года), которые получали пропafenон для профилактики пароксизмов ФП в суточной дозе 450 мг (150 мг 3 раза в день). Эффективность антиаритмической терапии оценивали через 1, 3 и 9 мес лечения при проведении суточного мониторирования ЭКГ. Дизайн исследования представлен на рис. 1.

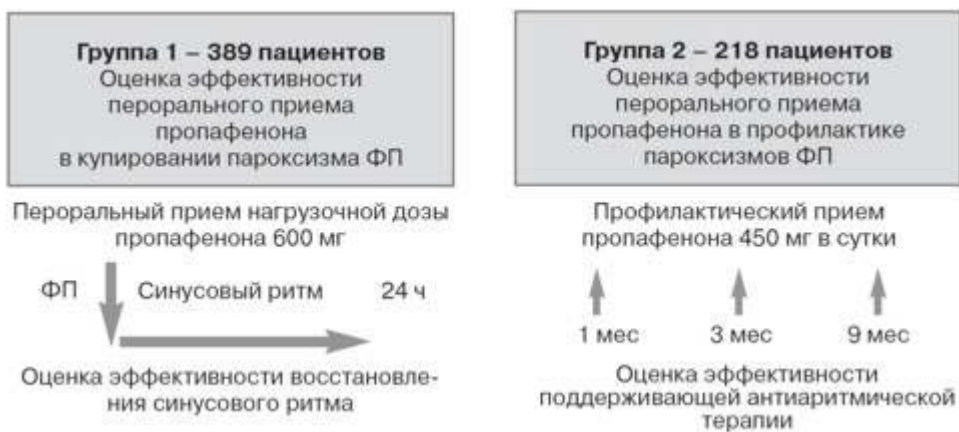
**Оценка эффективности поддерживающей антиаритмической терапии.** Критериями включения пациентов в исследование было наличие документированного пароксизма ФП продолжительностью не более 48 ч, подтвержденного при ЭКГ-исследовании или мониторировании ЭКГ по Холтеру и добровольное согласие пациента на участие в исследовании.

Критериями исключения были: синдром слабости синусового узла; атриовентрикулярная блокада I-III степени; врожденный или приобретенный синдром удлиненного или короткого интервала QT, Вольфа-Паркинсона-Уайта, Бругады; наличие декомпенсированной сердечной недостаточности IIБ-III стадии по классификации Стражеско-Василенко, IV функционального класса по классификации NYHA; 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.

Основной причиной развития аритмии среди больных, включенных в исследование, была артериальная гипертензия. ИБС была диагностирована у 172 (44%) пациентов группы 1 и 32 (15%) больных группы 2. Идиопатическая форма ФП обнаружена у 67 (17%) пациентов группы 1 и 80 (37%) пациентов группы 2. Клиническая характеристика больных представлена в таблице.

Как видно из таблицы, продолжительность последнего пароксизма ФП у больных группы 1 в среднем составила  $19 \pm 8$  ч и не превышала 48 ч. Большинство больных имели длительный аритмический анамнез от 1 года до 7 лет.

Рис. 1. Дизайн исследования.



### Клиническая характеристика больных

Показатель	Группа 1	Группа 2
Средний возраст, лет	58,6±2,5	56,4±4,2
Мужчины	200 (51%)	102 (47%)
Женщины	189 (49%)	116 (53%)
Длительность существования ФП, годы	5,3±3,5	3,45±1,5
Частота возникновения пароксизмов, приступы/мес	2,5±2,0	1,7±0,8
Продолжительность последнего пароксизма, ч	19±8	18±7,6
ИБС	172 (44%)	32 (15%)
Артериальная гипертензия	138 (36%)	71 (33%)
Идиопатическая форма ФП	67 (17%)	80 (37%)
Дилатационная кардиомиопатия	12 (3%)	35 (15%)

Рис. 2. Эффективность купирования пароксизма ФП в первые 4 ч при приеме нагрузочной дозы 600 мг пропafenона в сравнении с плацебо.

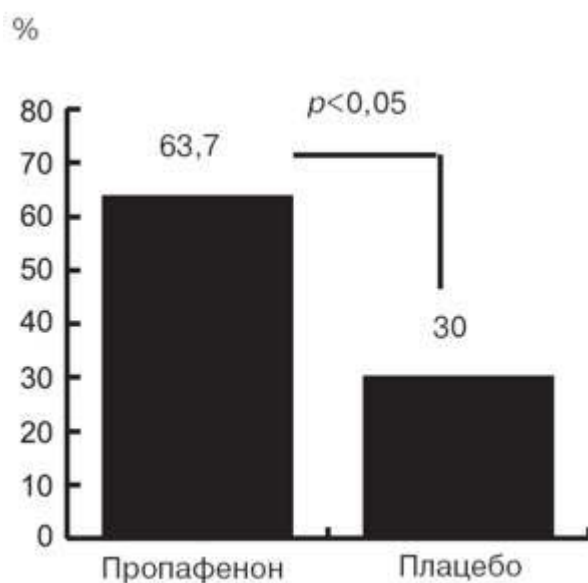
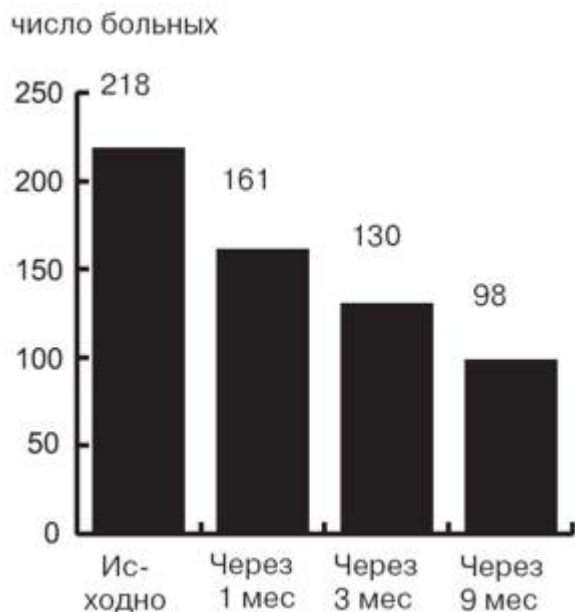


Рис. 3. Сохранение синусового ритма у больных с персистирующей формой ФП на фоне лечения пропafenоном в суточной дозе 450 мг.



Статистическую обработку полученных результатов проводили на персональном компьютере с помощью программы Statistica 6.0 с использованием стандартных статистических методов обработки информации. Цифровые результаты описывали с помощью средней арифметической  $M$  и ее среднеквадратического отклонения  $\pm s$ . Статистический анализ проводили с использованием критерия Стьюдента. Достоверными считали результат статистических исследований при вероятности ошибки  $p < 0,05$ , что соответствует критериям, принятым в медико-биологических исследованиях.

#### Результаты и обсуждение

При пероральном приеме нагрузочной дозы 600 мг пропafenона синусовый ритм был восстановлен у 325 (83,5%) пациентов. Время восстановления синусового ритма составило в среднем  $210 \pm 50$  мин. Эффективность пропafenона для купирования пароксизма ФП определяется давностью возникшего эпизода аритмии. При продолжительности пароксизма ФП более 48 ч, значительно снижается и эффективность проводимой антиаритмической терапии [12].

Купирующий эффект пропafenона в первые 4 ч от приема препарата наступил у 248 (63,7%) пациентов, что было достоверно выше при сравнении с группой плацебо. Синусовый ритм в течение первых 4 ч после приема плацебо восстановили 27 (30%) из 90 больных с персистирующей формой ФП и длительностью пароксизма аритмии не более 12 ч. Сравнение эффективности восстановления синусового ритма при приеме пропafenона и плацебо представлено на рис. 2.

Таким образом, прием нагрузочной дозы 600 мг пропafenона внутрь является эффективным способом восстановления синусового ритма у больных с персистирующей формой ФП. Высокая эффективность препарата в первые часы соответствует его фармакокинетике при приеме внутрь. Пропafenон быстро и полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте в течение 2 ч и его концентрация в плазме крови достигает максимума [3].

Полученные данные подтверждают результаты предшествующих исследований по антиаритмической активности пропafenона. В работе V. Vorigi и соавт. (1997 г.) эффективность перорального приема пропafenона для купирования пароксизма ФП составила 76% [13]. По данным G. Carucci и соавт. (1999 г.) применение внутрь пропafenона в дозе 600 мг восстанавливало синусовый ритм у 72% больных с рецидивирующей формой ФП [12].

Серьезных побочных эффектов при приеме нагрузочной дозы пропafenона мы не наблюдали. Атриовентрикулярная блокада I степени при восстановлении синусового ритма зарегистрирована у 7 (1,8%) больных, нарушения внутрижелудочковой проводимости - у 8 (2%) пациентов, диспепсические явления возникли у 2 (0,5%) больных. Снижение артериального давления до максимальных цифр 100/70 мм рт. ст. наблюдали в 24 (6%)

случаях. Эти побочные эффекты не сопровождались ухудшением самочувствия больных и не требовали отмены лекарств.

Результаты профилактической терапии были оценены нами при лечении больных группы 2. Синусовый ритм через 1 мес лечения пропafenоном в суточной дозе 450 мг сохранился у 161 (74%), через 3 мес - у 130 (60%), через 9 мес - у 98 (45%) пациентов, что представлено на рис. 3.

Эффект противорецидивной антиаритмической терапии в первые 3 мес лечения пропанормом можно считать хорошим, а через 9 мес лечения - удовлетворительным. Результаты проведенного исследования показали некоторое снижение эффективности пропafenона при длительном приеме препарата.

Полученные данные подтверждают результаты предшествующих исследований по антиаритмической активности пропafenона при длительном профилактическом приеме. Так, A. Dogan и соавт. (2004 г.) сообщили об эффективности длительного профилактического лечения пропafenоном в течение 15 мес наблюдения у 61% больных в сравнении с 45% в группе плацебо [4]. G. Kochiadakis и соавт. (2004 г.) сравнили эффективность и безопасность низких доз пропafenона и амиодарона в поддержании синусового ритма [14]. Рецидив ФП был зарегистрирован в среднем через 9,8 мес у 34,7% больных, получавших амиодарон, в сравнении с 44,6% пациентов, получавших пропafenон. Однако полное исчезновение или значительное урежение числа эпизодов ФП наблюдали при лечении пропafenоном от 8 до 30 мес в 38-80% случаев.

Побочных эффектов при длительном приеме пропafenона практически не наблюдали. Диспепсические явления возникли у 8 (3,6%), головокружение - у 5 (2,3%) больных. Удлинение интервала PQ, не превышающее нормальных значений, было отмечено у 7 (3,2%), расширение комплекса QRS, не превышающего нормальных значений, - у 8 (3,6%) больных. Все побочные эффекты проходили самостоятельно и не требовали дополнительного лечения.

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

#### **Выводы**

1. Назначение пропafenона в нагрузочной дозе 600 мг внутрь является эффективным и безопасным методом восстановления синусового ритма у 83,5% больных с персистирующей формой ФП.

2. Пропафенон в суточной дозе 450 мг внутрь является эффективным и безопасным методом сохранения синусового ритма у больных с персистирующей формой ФП.

#### *Литература*

1. 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.
2. Wyse DG. The AFFIRM trial: main trial and substudies - what can we expect? *J Interv Cardiac Electrophys* 2000; 4: 171-6.
3. 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: 1852-23.
4. 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.
5. Скибицкий В.В., Кудряшов Е.А., Спиридулос Н.А. Изучение эффективности пропafenона при пароксизмальной фибрилляции предсердий. *Рос. кардиолог. журн.* 2004; 6: 68-70.
6. Фомина И.Г., Ветлужский А.В., Тарзиманова А.И., Абрамова А.А. Эффективность и безопасность пропafenона при восстановлении и поддержании синусового ритма у больных с рецидивирующей фибрилляцией предсердий - результаты открытого проспективного плацебо-контролируемого исследования. *Кардиоваскул. тер. и профил.*, 2005; 2: 67-73.
7. Фомина И.Г., Тарзиманова А.И., Ветлужский А.В., Абрамова А.А. Пропафенон при восстановлении синусового ритма у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий. "ПРОМЕТЕЙ" - открытое мультицентровое исследование в Российской Федерации (часть II). *Кардиоваскул. тер. и профил.* 2005; 5: 63-6.

8. Боровков Н.Н., Мазалков К.В., Советская Е.В., Востокова А.А., Малышева Е.Б., Королева Т.В., Вилкова О.Е. Эффективность пропafenона в купировании пароксизмов фибрилляции предсердий. *Рос. кардиол. журн.* 2003; 5 (43): 65-7.
9. Захар А., Антонченко И.В., Борисова Е.В., Попов С.В., Курлов И.О. Клиническая эффективность и безопасность купирования пароксизмов фибрилляции предсердий пропafenоном. *Рос. кардиолог. журн.* 2003; 4: 59-62.
10. Миллер О.Н., Бондарева З.Г., Пирогова Л.А. Пропафенон в профилактике пароксизмов фибрилляции предсердий у больных с некоронарогенными заболеваниями миокарда. *Рос. кардиолог. журн.* 2002; 3 (35): 41-5.
11. Татарский Б.А. Протекторный эффект пропafenона при пароксизмальных реципрокных атриовентрикулярных тахикардиях. *Рос. кардиолог. журн.* 2004; 1 (45): 45-53.
12. 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.
13. 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.
14. 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.