

ПРОПАФЕНОН: КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИ СУПРАВЕНТРИКУЛЯРНЫХ ТАХИАРИТМИЯХ (Часть вторая)

Преображенский Д.В., Маренич А.В., Андрейченко Т.А., Киктев В.Г., Сидоренко Б.А.

Медицинский центр Управления делами Президента Российской Федерации. Кардиологический научно-производственный комплекс МЗ РФ, Москва

Пропафенон (Пропанорм, Ритмонорм), как и другие антиаритмические препараты IC класса, высокоэффективен в отношении как желудочковых, так и наджелудочковых аритмий. Однако, в последние годы наиболее интенсивно изучается его эффективность и безопасность при суправентрикулярных тахикардиях.

Мерцание предсердий

При мерцании предсердий (МП) антиаритмические препараты используются по следующим показаниям: (1) для восстановления синусового ритма; (2) для повышения эффективности электроимпульсной терапии и (3) поддержания синусового ритма после медикаментозной или электрической кардиоверсии.

Восстановление синусового ритма. В многочисленных контролируемых исследованиях наиболее интенсивно изучалась эффективность *внутривенного введения* пропафенона у больных с пароксизмальной формой МП. Полученные результаты весьма разноречивы. По данным различных авторов, частота восстановления синусового ритма после внутривенного введения пропафенона колеблется от 8% до 91% в зависимости от давности пароксизма МП и дозы препарата [1-4].

Давность пароксизма – наиболее важный фактор, определяющий эффективность пропафенона, как и других антиаритмических препаратов, при МП. Внутривенное введение пропафенона было особенно эффективным при недавно (< 7 дней) возникшем пароксизме МП. При недавно возникшем пароксизме пропафенон восстанавливает синусовый ритм в 57-91% случаев [5-12]. При большей длительности пароксизма МП эффективность пропафенона невелика. В одном исследовании пропафенон восстановил синусовый ритм всего лишь у 7% больных с длительными пароксизмами МП (в среднем 8 месяцев) [13]. В другое исследование включались больные с длительностью пароксизма менее 15 дней. После внутривенного введения пропафенона синусовый ритм восстановился у 71% больных с пароксизмом МП длительностью менее 48 часов и у 26% больных с более длительными пароксизмами [11].

При недавно возникшем пароксизме МП пропафенон при внутривенном введении значительно превосходит плацебо, хинидин и верапамил. В то же время, он сравним по эффективности с амиодароном и дизопирамидом. В трех сравнительных исследованиях оценивалась эффективность пропафенона и амиодарона при внутривенном введении у больных с пароксизмальной формой МП. В двух исследованиях эффективность пропафенона и амиодарона были примерно одинаковыми (91% против 81% и 89% против 78%, соответственно). В третьем исследовании восстановление синусового ритма наблюдалось у 88% больных после

введения пропафенона (1 мг/кг) и у 40% больных после введения амиодарона (5 мг/кг) [5-7]. При одинаковой антиаритмической эффективности пропафенона и амиодарона первый гораздо быстрее восстанавливал синусовый ритм – через $2,5 \pm 2,8$ часов против $11,2 \pm 4,3$ часов после введения амиодарона. Не было различий между сравниваемыми препаратами в частоте побочных эффектов.

По данным сравнительных исследований, пропафенон несколько уступает по эффективности флекаиниду. Однако, при лечении пропафеноном частота ритма желудочков значительно уменьшается, а при лечении флекаинидом она не изменяется [3, 4].

Доза пропафенона и схема его введения – другой фактор, определяющий его эффективность у больных с пароксизмальной формой МП. Обычно пропафенон вводится внутривенно в виде одного или двух болюсов (в дозе 2 мг/кг веса тела). При болюсном введении пропафенона восстановления синусового ритма удавалось достигнуть в 43-88% случаев [3].

О более высокой эффективности пропафенона сообщают исследователи, которые использовали внутривенную инфузию (10-15 мг/кг в течение 24 часов) препарата после его болюсного введения. Так, используя такую схему введения пропафенона, *F. Bellandi* и соавт. [5] добились восстановления синусового ритма у 89 из 98 (91%) больных с пароксизмом МП длительностью менее 7 дней, а *M. Negrini* и соавт. [6] – у 16 из 18 (89%) больных.

При использовании более сложных схем назначения пропафенона его эффективность при МП превышает 90%. *M. Margheri* и соавт. [12] доказали высокую эффективность следующей этапной схемы назначения пропафенона: 1 мг/кг в виде внутривенного болюса за 5 мин, при отсутствии эффекта – второй болюс (0,5 мг/кг) в течение 15 мин, при отсутствии эффекта – 900 мг/сут в течение двух дней. Синусовый ритм удалось восстановить у 39 из 42 (93%) больных, причем у 24 больных он восстановился после внутривенной терапии, а у 15 других – после пероральной терапии.

Использование комбинированных схем назначения пропафенона позволяет восстанавливать синусовый ритм даже у больных с хронической формой МП. Недавно опубликованы результаты рандомизированного контролируемого исследования, в котором сравнивалась эффективность пропафенона и амиодарона у больных с МП более 3 недель. Антиаритмические препараты вначале вводили внутривенно, а затем давали внутрь. В частности, использовалась такая схема назначения пропафенона: 2 мг/кг внутривенно за 15 мин, затем 10 мг/кг внутривенно капельно в течение 24 часов и, наконец, по 450 мг/сут внутрь в течение 1 месяца [14].

Синусовый ритм восстановился у 13 (40,6%) больных,

получавших пропафенон, у 16 (47,0%) больных, получавших амиодарон, но ни у одного (!) из 35 больных контрольной группы. Два фактора влияли на эффективность антиаритмической терапии – длительность МП и размеры левого предсердия. Пропафенон восстановил синусовый ритм у 60% больных с длительностью МП менее 3 месяцев и лишь у 23,5% больных с большей длительностью пароксизма. При размере левого предсердия менее 48 мм он был эффективен в 70,6% случаев, а при дилатации левого предсердия – всего лишь в 6,7% случаев.

Таким образом, пропафенон является эффективным антиаритмическим препаратом, который при внутривенном введении восстанавливает синусовый ритм примерно у 60-90% больных с недавно возникшим пароксизмом МП.

Менее эффективен препарат при трепетании предсердий. В одном исследовании пропафенон при внутривенном введении восстановил синусовый ритм у 62% больных с МП, но лишь у 33% больных с трепетанием предсердий [11]. По данным других авторов, эффективность пропафенона при трепетании предсердий колеблется от 40 до 55%. Эффективность внутривенного введения пропафенона выше у детей, у которых он считается средством выбора для лечения трепетания предсердий [3].

Пероральное назначение антиаритмических препаратов, вне всякого сомнения, имеет большие преимущества перед внутривенной терапией при купировании пароксизма МП. Пропафенон – один из немногих антиаритмических препаратов, эффективных при МП, фармакокинетика которых позволяет назначать их внутрь в нагрузочной дозе. Другими препаратами, которые могут эффективно купировать пароксизм МП при приеме внутрь, являются хинидин, флекаинид и амиодарон.

В 90-е годы прошлого века были выполнены несколько рандомизированных исследований, в которых продемонстрирована высокая эффективность пропафенона у больных с недавно возникшим пароксизмом МП при назначении в нагрузочной (ударной) дозе внутрь. В качестве нагрузочной обычно используется доза в 600 мг пропафенона, учитывая, что именно дозы в 450-600 мг приводят к повышению плазменных концентраций пропафенона до клинически значимого уровня [15].

В нескольких плацебо-контролируемых исследованиях сравнивалась эффективность перорального и внутривенного введения пропафенона у больных с пароксизмальной формой МП. Например, G. Boriani и соавт. [16] сравнивали эффективность однократного приема нагрузочной дозы пропафенона (600 мг) внутрь с внутривенной терапией у 87 больных с пароксизмом МП длительностью не более 7 дней. Внутривенно пропафенон вводили вначале в виде болюса (2 мг/кг), затем в виде инфузии со скоростью 0,0078 мг/кг массы тела в 1 мин.

Через 1 час после начала терапии эффективность внутривенной терапии была значительно выше, чем у пероральной (восстановление синусового ритма у 28% против 3%). При более длительном наблюдении различия в эффективности двух схем назначения пропафенона сглаживались. Так, через 8 часов после начала терапии синусовый ритм

наблюдался у 68% больных, получавших пропафенон внутрь, у 66% больных, получавших препарат внутривенно, и у 24% больных, получавших плацебо. Среднее время до восстановления синусового ритма составило 138 ± 140 мин после внутривенного введения пропафенона и 163 ± 114 мин после его приема внутрь.

Следовательно, у больных с пароксизмальной формой МП пероральная терапия пропафеноном столь же эффективно восстанавливает синусовый ритм, как и внутривенное введение, однако эффект от лечения наступает более медленно.

В другом плацебо-контролируемом исследовании оценивалась эффективность однократного приема нагрузочной дозы пропафенона (600 мг) внутрь и внутривенной терапии у 123 больных с пароксизмом МП длительностью менее 72 часов. Внутривенная инфузия продолжалась 2 часа [17].

Различия в эффективности внутривенной и пероральной терапии наблюдались через 1 час после начала терапии (48% против 15%; $p < 0,05$) и исчезали при более длительном наблюдении. Так, через 8 часов после начала терапии синусовый ритм восстановился у 78% больных, получавших пропафенон внутрь, и у 53% больных, получавших препарат внутривенно ($p < 0,03$). Более низкая эффективность пропафенона при его внутривенном введении объясняют тем, что инфузия продолжалась всего 2 часа. Среднее время до восстановления синусового ритма составило 25 ± 15 мин после внутривенного введения пропафенона и 167 ± 166 мин после его приема внутрь ($p < 0,001$).

На втором этапе при отсутствии эффекта от начальной терапии использовалась альтернативная схема назначения пропафенона. Через 8 часов после начала альтернативной терапии пероральная терапия восстановила синусовый ритм у 76% больных с отсутствием эффекта от внутривенной терапии, в то время как внутривенная терапия – лишь у 25% больных с неэффективностью пероральной терапии.

Следовательно, прием пропафенона в нагрузочной дозе (600 мг) внутрь позволяет эффективно восстанавливать синусовый ритм у большинства больных с недавно возникшим пароксизмом МП, причем пероральная терапия может быть полезной даже в тех случаях, когда внутривенное введение оказалось неэффективным.

По данным мета-анализа, касающего 27 рандомизированных исследований, которые включали 1843 больных с пароксизмальной формой МП, внутривенное введение пропафенона приводит к более быстрому восстановлению синусового ритма, чем пероральная терапия. Различия в эффективности между внутривенной и пероральной терапией пропафеноном, достоверные статистически, сглаживаются через 4 часа после начала терапии [18].

Эффективность разового приема 600 мг пропафенона внутрь при пароксизмальной форме МП оценивалась в нескольких плацебо-контролируемых исследованиях [16, 17, 19-27]. Частота восстановления синусового ритма колебалась от 58% до 89% в зависимости от длительности пароксизма и сроков наблюдения после назначения пропафенона. Среднее время от приема препарата внутрь до восстановления синусового ритма колебалось от 110 ± 59 до

287±352 мин в зависимости от длительности наблюдения.

Так, в многоцентровом плацебо-контролируемом исследовании *G. Boriani* и соавт. [20] изучали эффективность разового приема 600 мг пропафенона внутрь у 240 больных с пароксимальной формой МП (длительность пароксизма не более 7 дней). Частота восстановления синусового ритма после приема пропафенона была значительно выше, чем после приема плацебо, начиная с 3-го часа наблюдения (45% против 18%; $p<0,001$). После 8 часов наблюдения синусовый ритм восстановился у 76% больных, леченных пропафеноном, и у 37% больных, получавших плацебо ($p<0,001$). Среднее время до восстановления синусового ритма составило 181 ± 118 мин после приема пропафенона и 181 ± 112 мин после приема плацебо ($p<0,001$).

J. Azpitarte и соавт. [21] сравнивали эффективность различных разовых доз пропафенона внутрь, определяемых в зависимости от массы тела больного, у 55 больных с пароксимальной формой МП (длительность пароксизма не более 7 дней). Больные с массой тела от 50 до 64 кг получали пропафенон в дозе 450 мг, с массой тела от 65 до 85 кг – в дозе 600 мг и с массой тела более 85 кг – в дозе 750 мг. Больные наблюдались в течение 24 часов. Через 6 часов после начала терапии частота восстановления синусового ритма после приема пропафенона была значительно выше, чем после приема плацебо (65% против 31%; $p<0,015$). Не было различий в частоте восстановления синусового ритма между сравниваемыми группами больных через 24 часа после начала терапии (79% - на пропафеноне и 73% - на плацебо). Небольшое число больных, получавших пропафенон в дозах 450 мг и 750 мг, не позволило оценить их эффективность в сравнении со стандартной дозой 600 мг.

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании *G. Botto* и соавт. [22] сравнили эффективность разового приема 450 мг и 600 мг пропафенона у 105 больных с пароксимальной формой МП (длительность пароксизма не более 7 дней). Дозы пропафенона назначались независимо от массы тела больного. Больные наблюдались в течение 24 часов.

Через 2 часа после начала наблюдения частота восстановления синусового ритма после приема 600 мг пропафенона была достоверно выше, чем после приема 450 мг препарата или приема плацебо. Не было различий в эффективности 450 мг пропафенона и плацебо через 2 часа после начала терапии.

Через 4, 8 и 24 часа после начала наблюдения не было различий в эффективности пропафенона в дозе 450 мг и 600 мг внутрь. Эффективность активной терапии превосходила эффективность плацебо через 4 и 6 часов, но не через 24 часа. В первые 4 часа наблюдения среднее время до восстановления синусового ритма составило 176 ± 56 мин после приема 450 мг пропафенона и 110 ± 59 мин после приема 600 мг препарата.

Следовательно, разовая доза 600 мг пропафенона более эффективна, чем доза в 450 мг, и приводит к более быстрому восстановлению синусового ритма при пароксимальной форме МП.

В ряде рандомизированных исследований сравнивалась эффективность разового приема 600 мг пропафенона с эффективностью хинидина, амиодарона и флекаинида у больных с недавно возникшим пароксизмом МП.

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании сравнивалась эффективность пероральной терапии пропафеноном и хинидином у 87 больных [25]. Пропафенон назначали в нагрузочной дозе 600 мг, затем по 300 мг каждые 8 часов в течение 48 часов. Хинидин назначали после внутривенного введения дигоксина: его нагрузочная доза составляла 500 мг, а поддерживающая доза — по 150 мг каждые 3 часа в течение 9 часов, затем по 150 мг каждые 8 часов до суммарной дозы в 1350 мг. Наблюдение за больными продолжалось 48 часов.

Частота восстановления синусового ритма после приема пропафенона была значительно выше, чем после приема хинидина, через 6 и 12 часов (62% против 38%, $p<0,05$; и 83% против 48%, $p<0,05$), но не было различий в эффективности через 24 и 48 часов. Среднее время до восстановления синусового ритма составило 167 ± 238 мин после приема пропафенона и 548 ± 631 мин после приема хинидина ($p<0,01$).

J. Blanc и соавт. [26] сравнили эффективность пропафенона и амиодарона у 86 больных с недавно возникшим пароксизмом МП (длительность пароксизма менее 2 недель). Пропафенон назначали в нагрузочной дозе 600 мг, затем – при необходимости — 300 мг через 24 часа. Амиодарон назначали в дозе 30 мг/кг массы тела, затем – при необходимости – 15 мг/кг через 24 часа. Больные наблюдались в течение 48 часов. Время восстановления синусового ритма определяли с помощью суточного мониторинга ЭКГ.

Через 4 часа после начала терапии частота восстановления синусового ритма после приема пропафенона была значительно выше, чем после приема амиодарона 37% против 16%; $p<0,05$). Через 24 часа не было различий между группами в частоте восстановления синусового ритма: 56% после приема пропафенона против 47% после приема амиодарона. Время до восстановления синусового ритма после приема пропафенона было значительно короче, чем после приема амиодарона, и в среднем составило 2,4 часа (против 6,9 часа после приема амиодарона). Анализ результатов исследования по подгруппам показал, что эффективность пероральной терапии пропафеноном в значительной мере зависела от длительности пароксизма МП. Так, пропафенон восстановил синусовый ритм у 84% больных с длительностью пароксизма менее 2 дней, но лишь у 45% больных с большей длительностью пароксизма ($p=0,001$).

A. Capucci и соавт. [27] в плацебо-контролируемом исследовании сравнили эффективность пероральной терапии пропафеноном и флекаинидом при разовом приеме у 191 больного с недавно возникшим пароксизмом МП (длительность пароксизма не более 7 дней). Пропафенон назначали в нагрузочной дозе 600 мг, а флекаинид – 300 мг.

Через 3 часа после начала терапии синусовый ритм восстановился у 51% больных, леченных пропафеноном; у 59% больных, леченных флекаинидом, и 18% больных,

принимавших плацебо. Через 8 часов частота восстановления синусового ритма составила 72%, 78% и 39% - после приема пропафенона, флекаинида и плацебо соответственно. Среднее время до восстановления синусового ритма составило 165 ± 119 мин после приема пропафенона и 158 ± 109 мин после приема флекаинида ($p > 0,05$).

Таким образом, результаты сравнительных исследований показывают, что разовый прием 600 мг пропафенона внутрь является эффективным методом восстановления синусового ритма у больных с пароксизмальной формой МП. Пропафенон сравним по эффективности с такими мощными антиаритмическими препаратами, как хинидин, амиодарон и флекаинид, однако он быстрее восстанавливает синусовый ритм, чем хинидин и амиодарон.

Безопасность – не менее важный аспект антиаритмической терапии, чем ее эффективность. Поэтому представляют интерес данные о критериях исключения больных из участия в рандомизированных исследованиях по изучению пропафенона и о его побочных эффектах.

Критерии исключения больных из участия в рандомизированных исследованиях по изучению пропафенона при МП особенно подробно описаны *G. Boriani* и соавт. [20]. Они не включали больных в исследование, если те были старше 80 лет, имели сердечную недостаточность III-IV функционального класса, почечную или печеночную недостаточность, при гипокалиемии ($< 3,5$ мэкв/л) или недавно перенесли инфаркт миокарда (< 6 месяцев). Кроме того, критериями исключения считались: нестабильная стенокардия, синдром слабости синусового узла, средняя частота желудочкового ритма меньше 70 в 1 мин, электрокардиографические признаки полной блокады одной из ножек пучка Гиса, двухпучковой блокады, атриовентрикулярной блокады II-III степени и др.

Сообщается о развитии таких побочных эффектов, как преходящая аритмия, обратимое уширение комплекса QRS и преходящая гипотония после приема разовой дозы пропафенона внутрь.

Аритмии развиваются, главным образом, во время восстановления синусового ритма и включают: возникновение трепетания предсердий, брадикардии, пауз с замещающим узловым ритмом. Угрожающие жизни проаритмические (аритмогенные) побочные эффекты после приема пропафенона внутрь не наблюдались.

Частота различных проаритмических (аритмогенных) побочных эффектов после приема пропафенона внутрь не выше, чем после приема плацебо. В исследовании *G. Boriani* и соавт. [20] трепетание предсердий или другая тахикардия длительностью не менее 1 минуты наблюдалась у 7% больных, леченных пропафеноном, и 6% больных, получавших плацебо. Во время пароксизма трепетания предсердий атриовентрикулярное проведение 1:1 отмечено лишь у одного больного, получавшего плацебо. Остановка желудочкового ритма, более чем на 2 сек, отмечена у 1% больных, леченных пропафеноном, и у 2% больных, получавших плацебо. Кроме того, у больных, получавших пропафенон, наблюдались такие побочные эффекты, как уширение комплекса QRS больше 120 мсек (3%),

гипотония (2%), гипотония с брадикардией (1%) и узловой ритм после восстановления синусового ритма (1%).

В исследовании *A. Capucci* и соавт. [27] развитие трепетания предсердий с атриовентрикулярным проведением 2:1 и частотой желудочкового ритма 150 в 1 мин с одинаковой частотой встречалась в группах больных, получавших пропафенон и плацебо (14%). В этом исследовании у одного больного развился эпизод обморока, вызванный тахикардией с широким комплексом QRS и частотой около 220 в 1 мин, которая длилась несколько секунд и прошла самостоятельно.

Оценке безопасности разового приема пропафенона внутрь было посвящено специальное многоцентровое плацебо-контролируемое исследование *SATE (Safety Antiarrhythmic Therapy Evaluation)*, результаты которого были опубликованы в 1999 г. [28]. В исследование *SATE* были включены 246 больных с недавно возникшим пароксизмом МП (длительность пароксизма менее 48 часов). После рандомизации больные были разделены на четыре группы: одна получала пропафенон, другая – дигоксин с пропафеноном, третья – дигоксин с хинидином и четвертая – плацебо. Доза пропафенона определялась в зависимости от веса тела больного и составляла 600 мг для больного с массой тела больше 60 кг и 450 мг для больного с массой тела меньше 60 кг. Через 6 часов при отсутствии эффекта давалась вторая доза пропафенона (300 мг). Дигоксин назначался внутривенно: начальная доза 0,5 мг, затем 0,25 мг через 4 часа и 0,125 мг через 8 и 12 часов (в общей сложности 1 мг) – больным с массой тела больше 60 кг. Более низкие дозы дигоксина назначались повторно больным с массой тела меньше 60 кг. Хинидин назначали через 1 час после начала терапии дигоксином и давали по 275 мг каждые 2 часа до суммарной дозы 1100 мг.

Серьезные побочные эффекты не наблюдались. Наиболее частым побочным эффектом было развитие бессимптомного трепетания предсердий с атриовентрикулярным проведением 2:1, которое наблюдалось у 21% больных, получавших только пропафенон; 18% больных, получавших дигоксин с пропафеноном; 14% больных, получавших дигоксин с хинидином, и 8% больных, получавших плацебо. Бессимптомные пробежки из 3-5 желудочковых комплексов зарегистрированы у 4 (5,7%) больных, получавших дигоксин с пропафеноном, и одного (1,4%) больного, получавшего дигоксин с хинидином.

Полная блокада одной из ножек пучка Гиса развивалась у 3 (4,5%) больных, получавших только пропафенон, 2 (3,0%) больных, получавших дигоксин с пропафеноном, и 2 (2,9%) больных, получавших дигоксин с хинидином. У всех больных блокада исчезла самопроизвольно в течение 408 часов. Преходящая остановка синусового узла длительностью до 3 сек отмечена у двух (3,0%) больных, получавших только пропафенон, и двух (2,9%) больных, получавших дигоксин с хинидином. В группе больных, получавших пропафенон, отмечались такие внесердечные побочные эффекты, как тошнота, головная боль, желудочно-кишечные расстройства, головокружение и парестезии.

Таким образом, разовый прием нагрузочной дозы про-

пропафенона является не только эффективным, но и безопасным методом купирования пароксизма МП.

Повышение эффективности электроимпульсной терапии. Электроимпульсная терапия (ЭИТ) – самый эффективный метод восстановления синусового ритма у больных с МП и трепетанием предсердий. С помощью ЭИТ восстановить синусовый ритм удается примерно в 80-90% случаев. Чтобы повысить эффективность ЭИТ, в течение нескольких недель до нее иногда назначают антиаритмические препараты.

L. Bianconi и соавт. [29] в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании изучали пользу и риск применения пропафенона до ЭИТ хронического МП (длительность больше 1 месяца). После рандомизации 49 больных в течение 48 часов получали пропафенон (750 мг/сут) и 51 – плацебо. После успешной ЭИТ все больные получали пропафенон и наблюдались в течение 48 часов. До запланированной ЭИТ синусовый ритм восстановился у трех (6,1%) больных, леченных пропафеноном, но ни у одного из больных, получавших плацебо. На второй день терапии у одного больного, получавшего пропафенон, возникла стойкая желудочковая тахикардия, сопровождавшаяся полубморочным состоянием. Тахикардия прошла самостоятельно, а пропафенон был отменен.

У 11 (22,4%) больных, получавших пропафенон, на ЭКГ непосредственно перед ЭИТ зарегистрировано трепетание предсердий с атриовентрикулярным проведением 2 : 1. ЭИТ привела к восстановлению синусового ритма у 38 (84,4%) из 45 больных, получавших пропафенон, и у 42 (82,4%) из 51 больного, получавших плацебо. Синусовый ритм восстановился у всех 11 больных с трепетанием предсердий, развившемся на фоне терапии пропафеноном.

В течение 10 минут после ЭИТ МП рецидивировало у 7 (16,7%) больных, получавших плацебо, но ни у одного из больных, леченных пропафеноном. Через 48 часов после ЭИТ синусовый ритм сохранялся у 87,8% больных, леченных до этого пропафеноном, и у 64,2% больных, получавших плацебо ($p < 0,05$). Относительный риск рецидивирования МП после ЭИТ в группе больных, получавших пропафенон, был значительно ниже и через 24 часа составил 0,17 (95%-ный доверительный интервал от 0,04 до 0,72) и после 48 часов — 0,31 (95%-ный доверительный интервал от 0,14 до 0,81).

Таким образом, у больных с хронической формой МП кратковременная пероральная терапия пропафеноном не только повышает эффективность после ЭИТ, но и значительно снижает вероятность раннего рецидива мерцания, и тем самым способствует выписке больных из стационара с синусовым ритмом.

Из осложнений в первые 10 минут после ЭИТ в группе больных, леченных пропафеноном, значительно чаще, чем в контрольной группе, встречались различные проявления дисфункции синусового узла (выраженная синусовая брадикардия, синоатриальная блокада или остановка синусового узла, узловой ритм) (28,9% против 7,1%; $p < 0,017$), частые и сложные суправентрикулярные экстрасистолы

(52,4% против 18,4%; $p < 0,002$) и изолированная желудочковая экстрасистолия (13,4% против 2,1%; $p > 0,05$).

Поддержание синусового ритма после медикаментозной или электрической кардиоверсии. Профилактическая эффективность пропафенона в сохранении синусового ритма у больных с МП и трепетанием предсердий изучалась в нескольких рандомизированных исследованиях. По наблюдениям *E. Antmann* и соавт. [30], у 40% больных с рефрактерным мерцанием и трепетанием предсердий не было рецидивов в течение 6 месяцев лечения пропафеноном (средняя доза 795 ± 180 мг/сут). Профилактическая эффективность высоких и низких доз пропафенона (900 мг и 600 мг в день) была одинаковой [31, 32].

В сравнительных исследованиях по эффективности в отношении предотвращения рецидивов мерцания и трепетания пропафенон не уступал ни хинидину, ни амиодарону, ни соталолу, ни флекаиниду. В течение 1 года синусовый ритм сохранялся у 30-78% больных, леченных пропафеноном. По сводным данным, на фоне терапии пропафеноном синусовый ритм сохраняется в течение 12 месяцев у 56,8% (52,3-61,3%) больных с МП [3, 5, 33-36]. При длительном применении пропафенон лучше переносится, чем хинидин, но несколько хуже, чем флекаинид [34, 35].

Таким образом, пропафенон является эффективным средством для профилактики рецидивов у больных с МП и трепетанием предсердий.

АВ-узловые и другие суправентрикулярные тахикардии

Пропафенон при внутривенном введении (100-200 мг) эффективно купирует пароксизм АВ-узловой тахикардии более, чем в 80% случаев [2, 3, 37, 38]. Однако, поскольку аденозин и верапамил более эффективны и безопасны при АВ-узловой тахикардии, обычное использование пропафенона не рекомендуется в таких случаях.

Пропафенон считается полезным средством для купирования и профилактики рецидивов суправентрикулярных тахикардий у больных с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта, поскольку он тормозит антероградное проведение возбуждения по дополнительным путям. Особенно показан препарат больным с коротким рефрактерным периодом антероградного проведения по дополнительным путям.

По сводным данным, в среднем 64,6% больных с различными суправентрикулярными тахикардиями, получающих пропафенон, в течение 1 года остаются на синусовом ритме [36]. По профилактической эффективности при пароксизмальной АВ-узловой тахикардии пропафенон несколько уступает флекаиниду и несколько чаще вызывает побочные эффекты. Так, по данным 1-летнего наблюдения, терапия была успешной (менее 2 рецидивов) у 65% больных, леченных пропафеноном, и у 75% больных, леченных флекаинидом [39].

Высокая эффективность и безопасность пропафенона в лечении и профилактике различных суправентрикулярных тахикардий и тахиаритмий продемонстрирована в нескольких исследованиях у новорожденных и детей. Пропафенон при внутривенном введении эффективно купирует пароксизмы суправентрикулярных тахиаритмий в 20-

100% случаев. При длительном применении его эффективность колеблется от 33 до 100%. Серьезные побочные эффекты пропафенона, включая проаритмические, у детей встречаются крайне редко [3].

Безопасность при длительном применении. При длительной терапии пропафеноном частота побочных эффектов колеблется от 5 до 47% [3]. Наиболее частыми побочными эффектами пропафенона являются внесердечные: неврологические (головокружение и нарушение вкуса) и желудочно-кишечные (анорексия и запор). Однако, они редко требуют отмены препарата.

Клиническое значение имеют вызываемые пропафеноном брадикардия, сердечная недостаточность и аритмогенные эффекты. Брадикардия и сердечная недостаточность при лечении пропафеноном стали встречаться значительно реже после того, как стали ограничивать его применение у больных с подозрением на синдром слабости синусового узла и с явной сердечной недостаточностью или с указаниями на нее в анамнезе.

Риск развития проаритмических (аритмогенных) эф-

фектов пропафенона у больных с наджелудочковыми аритмиями неизвестен. Такие эффекты встречаются у 4 - 5% больных с желудочковыми аритмиями, значительно чаще - при наличии структурных заболеваний сердца.

Теоретически, пропафенон как препарат, обладающий β -адреноблокирующими свойствами, должен быть более безопасным, чем другие антиаритмические препараты I класса. Однако, по данным ретроспективного исследования, смертность среди больных, получавших пропафенон, не отличалась от смертности больных, леченных другими антиаритмическими препаратами [40].

Итак, пропафенон (Пропанорм, Ритмонорм) является высокоэффективным и безопасным антиаритмическим препаратом, который может с успехом использоваться для купирования пароксизмов суправентрикулярных тахикардий и тахикардий и профилактики их рецидивов. У больных с недавно возникшим пароксизмом МП пропафенон эффективно восстанавливает синусовый ритм не только при внутривенном введении, но и при разовом приеме нагрузочной дозы препарата внутрь.

Литература

1. Harron D.W.G., Brogden R.N. Propafenone: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in cardiac arrhythmias. — *Drugs*, 1987; 34: 617-647.
2. Bryson H.M., Palmer K.J., Langtry H.D. et al. Propafenone: a reappraisal of its pharmacology, pharmacokinetics and therapeutic use in cardiac arrhythmias. — *Drugs*, 1993; 45 (1): 85-130.
3. Kishore A.G.R., Camm A.J. Guidelines for the use of propafenone in treating supraventricular arrhythmias. — *Drugs*, 1995; 50 (2): 250-262.
4. Khan I.A. Single oral loading dose of propafenone for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. — *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2001; 37 (92): 542-547.
5. Bellandi F. et al. The efficacy of intravenous propafenone and amiodarone in conversion of recent onset atrial fibrillation: A 1 year follow-up with oral treatment. — *G. Ital. Cardiol.*, 1993; 23: 261-271.
6. Negrini M. et al. Propafenone compared with amiodarone for conversion of paroxysmal atrial fibrillation to sinus rhythm. — *J. Amer. Coll. Cardiol.*, 1991; 17: 131A (abstract).
7. Bertini G. et al. Alandi F. et al. Propafenone versus amiodarone in field treatment of primary atrial tachyarrhythmias. — *J. Emerg. Med.*, 1990; 8: 15-20..
8. Kingma J.H. et al. Acute pharmacological cardioversion of atrial fibrillation and flutter: the role of flecainide, propafenone and verapamil. — *Am. J. Cardiol.*, 1992; 70: 56A-61A.
9. Capucci A. et al. A placebo controlled study comparing oral propafenone to quinidine plus digoxin in conversion of recent onset atrial fibrillation. — *Europ. Heart J.*, 1991; 12 (suppl.): 338 (abstract).
10. Capucci A. et al. Conversion of recent onset atrial fibrillation by single loading dose of propafenone or flecainide. — *Am. J. Cardiol.*, 1994; 74: 503-505.
11. Bianconi L. et al. Effectiveness of intravenous propafenone for conversion of atrial fibrillation and flutter of recent onset. — *Am. J. Cardiol.*, 1989; 64: 335-338.
12. Margheri M. et al. Efficacy of intravenous and per oral propafenone in the ambulatory treatment of recent onset atrial fibrillation sinus rhythm. — *G. Ital. Cardiol.*, 1992; 22: 257-265.
13. Vita J.A. et al. The efficacy of intravenous propafenone for the acute management of atrial fibrillation. — *Am. J. Cardiol.*, 1989; 63: 1275-1278.
14. Kochiadakis G.E. et al. Amiodarone versus propafenone for cardioversion of chronic atrial fibrillation: results of a randomized, controlled study. — *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1999; 33: 966-971.
15. Capucci A. et al. Minimal effective concentration value of propafenone and 5-hydroxypropafenone in acute and chronic therapy. — *Cardiovascular. Drugs Therapy*, 1990; 4: 281-287.
16. Boriani G. et al. Propafenone for conversion of recent-onset atrial fibrillation: A controlled comparison between oral loading dose and intravenous administration. — *Chest*, 1995; 108: 355-358.
17. Botto G.L. et al. A randomized, crossover, controlled comparison of oral loading dose versus intravenous infusion of propafenone in recent onset atrial fibrillation. — *Pacing Clin Electrophysiol.*, 1998; 21: 240-244.
18. Reinold S.C. et al. Propafenone versus sotalol for suppression of recurrent symptomatic atrial fibrillation. — *Am. J. Cardiol.*, 1993; 71: 558-563.
19. Boriani G. et al. Conversion of recent onset atrial fibrillation to sinus rhythm: effect of different drug protocols. — *Pacing Clin Electrophysiol.*, 1998; 21: 2470-2474.
20. Boriani G. 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: 621-625.
21. Azpitarte J. et al. Value of single oral loading dose of propafenone in converting recent onset atrial fibrillation: Results of a randomized, double-blind, controlled study. *Europ. Heart J.*, -1997; 18: 1649-1654.
22. Botto G.L. et al. Conversion of recent onset atrial fibrillation to sinus rhythm using a single loading oral dose of propafenone: Comparison of two regimens. — *Int. J. Cardiol.*, 1997; 58: 55-61.
23. Boriani G. et al. Oral loading with propafenone: A placebo-controlled study in elderly and nonelderly patients with recent onset atrial fibrillation. — *Pacing Clin Electrophysiol.*, 1998; 21: 2465-2469.
24. Botto G.L. et al. Conversion of recent onset atrial fibrillation with single loading dose of propafenone: Is in-hospital admission absolutely

- necessary? – Pacing Clin Electrophysiol., 1996; 19: 1939-1943.
25. Capucci A. et al. A controlled study on oral propafenone versus digoxin plus quinidine in converting recent-onset atrial fibrillation to sinus rhythm. — Int. J. Cardiol., 1994; 41: 305-313.
 26. Blanc J.J. et al. Comparison of oral loading dose of propafenone and amiodarone for conversion of recent-onset atrial fibrillation: A prospective parallel placebo-controlled multicentre study. — Am. J. Cardiol., 1999; 84: 1029-1032.
 27. Capucci A. et al. Conversion of recent onset atrial fibrillation by single loading dose of propafenone or flecainide. — Am. J. Cardiol., 1994; 74: 503-505.
 28. Capucci A. et al. Safety of oral propafenone in the conversion recent-onset atrial fibrillation to sinus rhythm: A prospective parallel placebo-controlled multicenter study. — Am. J. Cardiol., 1999; 84: 1029-1032.
 29. Bianconi L. et al. Effects of oral propafenone administration before electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation: A placebo-controlled study. — J. Am. Coll. Cardiol., 1996; 28 (3): 700-706.
 30. Antmann E.M. et al. Long-term oral propafenone therapy for suppression of refractory symptomatic atrial fibrillation and flutter. — J. Am. Coll. Cardiol., 1988; 12: 1005-1111.
 31. Cobbe S.M. A randomised, placebo controlled trial of propafenone in the prophylaxis of paroxysmal tachyarrhythmias. — J. Am. Coll. Cardiol., 1994; 23 (suppl. A): 251A (abstract).
 32. Cobbe S.M. Drug therapy of supraventricular tachyarrhythmias — based on efficacy or futility? — Europ. Heart J., 1994; 15 (suppl. A): 22-26.
 33. Reinold S.C. et al. Propafenone versus sotalol for suppression of recurrent symptomatic atrial fibrillation. — Am. J. Cardiol., 1993; 71: 558-563.
 34. Richardi E. et al. Propafenone versus hydroquinidine in long-term pharmacologic prophylaxis of atrial fibrillation. — Cardiology, 1992; 37: 123-127.
 35. Chimenti M. et al. Flecainide versus propafenone in the prevention of paroxysmal atrial fibrillation: A long-term randomised multi-centre study. J. Am. Coll. Cardiol., 1994; 16 (suppl.): 91A (abstract)..
 36. Reinold S.C. et al. Propafenone for treatment of supraventricular tachycardia and atrial fibrillation: A meta-analysis. — Am. J. Cardiol., 1998; 82: 66N-71N..
 37. Mannino M.M. et al. Current treatment options for paroxysmal supraventricular tachycardia. — Am. Heart J., 1994; 127: 475-480.
 38. Santinelli V. et al. Paroxysmal supraventricular tachycardia: Experience with propafenone. — Angiology, 1989; 40: 563-568.
 39. Chimenti M. et al. Tolerance and efficacy of flecainide versus propafenone for the long-term management of paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal supraventricular tachycardia. — Circulation, 1993; 88: I-446 (abstract).
 40. Prichett E.L. et al. Comparison of mortality in patients treated with propafenone to those treated with a variety of antiarrhythmic drugs for supraventricular arrhythmias. — Am. J. Cardiol., 1993; 72: 108-110.

Поступила 10/09-2001

* * *