

ПРОПАФЕНОН В КОМПЛЕКСНОЙ ПРОТИВОРЕЦИДИВНОЙ ТЕРАПИИ ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Скибицкий В.В.¹, Кудряшов Е.А.¹, Фендрикова А.В.², Спирупулос Н.А.², Сокаева З.Т.², Прасолова С.А.², Городецкая Е.В.²

Кубанский государственный медицинский университет¹; Краснодарский городской центр скорой медицинской помощи², Краснодар

Резюме

Проведено клиническое исследование с целью оценки эффективности и безопасности использования антиаритмического препарата IC класса — пропафенона (Пропанорм, «PRO.MED.CS Praha a.s.», Чешская республика) у больных с персистирующей фибрилляцией предсердий (ПФП) после восстановления синусового ритма и длительной противорецидивной терапии. В исследование включено 30 пациентов обоего пола, средний возраст — $57,97 \pm 1,2$ лет. Причиной ПФП явилась гипертоническая болезнь или ее сочетание со стабильной ИБС. Для купирования ПФП использовался пропанорм в однократной нагрузочной дозе 600 мг. В дальнейшем пропанорм назначался для противорецидивной терапии в дозе 450 мг/сутки в течение 12 месяцев. Дополнительно все больные получали ингибитор АПФ лизиноприл (Даприл, «PRO.MED.CS Praha a.s.», Чешская республика). На фоне антиаритмической терапии пропанормом 450 мг/сут у 63,3% больных фибрилляция предсердий не рецидивировала, у 23,3 % больных приступы аритмии стали редкими, а у 13,3% пациентов сохранялись частые рецидивы аритмии. Побочных эффектов не зарегистрировано.

Через 12 месяцев противорецидивного лечения персистирующей фибрилляции предсердий с использованием даприла выявлено достоверное улучшение параметров внутрисердечной гемодинамики и уменьшение ФК ХСН к 6-му месяцу терапии.

Ключевые слова: персистирующая фибрилляция предсердий, антиаритмические препараты, противорецидивная терапия, пропанорм, даприл.

Фибрилляция предсердий (ФП) по распространенности занимает второе место после экстрасистолии, но лидирует среди аритмий по частоте обращений к врачу [1,10]. Необходимость лечения пароксизмальной / персистирующей форм ФП, а также осуществление контроля частоты желудочковых сокращений обусловлены возможным развитием осложнений ФП — прежде всего, кардиогенных эмболий, желудочковых тахикардий [1,6,8,10] и прогрессированием сердечной недостаточности, являющихся основными причинами смерти больных с ФП. В этой связи восстановление и удержание синусового ритма у больных с персистирующей ФП (ПФП) является актуальной и до конца не решенной проблемой [2,3,4,5].

Согласно рекомендациям международных экспертов АКК/ААС/ЕОК (2001) для купирования ПФП в арсенале врача имеются различные препараты — амиодарон, пропафенон, хинидин, дофетилид, ибутилид, флекаинид [7,9,10]. Три последних препарата не зарегистрированы в нашей стране, хинидину свойственно большое количество побочных эффектов, амиодарон имеет отсроченное действие. Пропанорм является по-своему уникальным препаратом, так как сочетает в себе помимо свойств препарата IC класса, еще и свойства антиаритмиков II, III, IV классов (по классификации E.Vaughan Williams, 1969,1970) — блокада бета-адренорецепторов, калиевых и медленных кальциевых каналов. Пропанорм — один из немногих эффективных при ПФП антиаритмических препаратов, фармакокинетика которых

позволяет назначать их внутрь в виде нагрузочной дозы. Однако использование пропафенона для купирования аритмии и длительной противорецидивной терапии имеет ограничения у пациентов с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ), так как наличие последней может повышать риск сердечно-сосудистых осложнений и внезапной смерти [10]. Поэтому при длительной антиаритмической терапии было бы целесообразно дополнительное назначение лекарственных средств с кардиопротективными свойствами, предотвращающих или вызывающих регресс ГЛЖ. Лидирующее положение среди препаратов этого ряда занимают ингибиторы АПФ и, в частности, единственный гидрофильный препарат — лизиноприл, который доказал свою эффективность во многих исследованиях у больных с артериальной гипертензией, различными формами ИБС (SAMPLE, STOP Hypertension-2, ALLHAT и др.).

В связи с вышеизложенным, нами было выполнено открытое нерандомизированное исследование с целью оценки эффективности и безопасности использования пропафенона (Пропанорм, «PRO.MED. CS Praha a.s.», Чешская республика) у больных с персистирующей фибрилляцией предсердий и ГЛЖ после однократного нагрузочного приема и длительной противорецидивной антиаритмической терапии (12 мес) в сочетании с ингибитором АПФ лизиноприлом (Даприл, «PRO.MED.CS Praha a.s.», Чешская республика) на фоне артериальной гипертензии и ее сочетания со стабильной ИБС.

Таблица 1
Количество приступов ФП в процессе лечения

Количество приступов	Через 1 месяц лечения, n (%)	Через 6 месяцев лечения	Через 12 месяцев лечения
0	19 (63,3 %)	7(23,3%)	19 (63,3 %)
1	4 (13,3 %)	4 (13,3 %)	3(10 %)
2	7 (23,3 %)	15 (50%)	4 (13,3 %)
3	0	4 (13,3 %)	4 (13,3 %)

Материал и методы

В исследование включено 30 пациентов обоего пола: 13 (43%) мужчин и 17 (57%) женщин, средний возраст — $57,97 \pm 1,2$ года.

Критерии включения в исследование: наличие у больных пароксизма фибрилляции предсердий продолжительностью не более 48 часов, подтвержденного ЭКГ или суточным мониторингом ЭКГ (СМ ЭКГ) и информированное согласие пациента.

Основными причинами аритмии явились гипертоническая болезнь (ГБ) у 10 (33,3 %) или ее сочетание с ИБС у 20 (66,6 %) больных. У 24 (80%) больных выявлена АГ I степени, у 6 (20%) — II степени (Рекомендации ВНОК, 2004).

У 12 (40%) пациентов с ИБС — стенокардия II ФК, у 8 (26,6%) пациентов — стенокардия III ФК, у 5 (16%) больных — постинфарктный кардиосклероз.

ХСН I ФК по классификации NYHA — у 9 (30%), II ФК — у 9 (30%), III ФК — у 12 (40%) больных. Длительность существования персистирующей ФП составила $3,37 \pm 0,44$ года. Продолжительность последнего пароксизма аритмии составила $18,7 \pm 2,23$ ч.

Из исследования исключались больные с острой коронарной патологией, синоатриальными, атриовентрикулярными и внутрижелудочковыми блокадами, выраженной патологией легких, печени, почек, а также с ХСН IIБ-III стадии по классификации Стражеско-Василенко и IV ФК по классификации NYHA.

Протокол исследования предполагал восстановление синусового ритма у больных с персистирующей фибрилляцией предсердий однократной нагрузочной дозой пропафенона — 600 мг внутрь. После восстановления ритма назначалась длительная превентивная терапия пропафеноном 450 мг/сут. Пациенты, у которых не удалось восстановить ритм пропафеноном, исключались из исследования.

Дополнительно всем пациентам назначался ингибитор АПФ даприл в суточной дозе 5-20 мг/сут (в зависимости от уровня АГ), а также при необходимости — тиазидные диуретики, статины, антиагреганты, бета-адреноблокаторы (после перенесенного инфаркта миокарда).

Всем больным проводились клинические и лабораторно-инструментальные обследования. Они предусматривали оценку жалоб, анамнеза, выявление факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, определение объективного статуса больного, лабораторные

исследования. Среди инструментальных методов использовали стандартную ЭКГ в 12 отведениях, СМ ЭКГ, эхокардиографию (ЭхоКГ).

Наблюдение и лечение пациентов проводилось в течение 1 года с промежуточными посещениями врача-исследователя через 1, 6 и 12 месяцев от начала терапии, во время которых проводился объективный осмотр и инструментальное обследование пациента (ЭКГ, ЭхоКГ, СМ ЭКГ).

По окончании исследования оценивали течение персистирующей фибрилляции предсердий (частоту и продолжительность пароксизмов), ремоделирование миокарда левого желудочка [(систолические объемы по формуле L.E.Teicholtz и соавт. (1976), размеры левого предсердия (ЛП), фракцию выброса (ФВ)], а также эффективность антигипертензивной терапии (Рекомендации ВНОК, 2004) и динамику ФК ХСН по NYHA.

Согласно протоколу исследования, приступы аритмии расценивались как редкие при их возникновении реже 1 раза в 3 месяца, как частые — более 1 раза в 3 месяца.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программы Statistica 6.0 с применением стандартных статистических методов обработки информации. Полученные результаты описывались с помощью $M \pm m$; использован критерий Стьюдента. Достоверными считали результаты при вероятности ошибки $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Исходно у 12 (40%) больных пароксизмы аритмии были редкими, у остальных 18 (60%) — частыми. Через 1 месяц антиаритмической терапии у большей части больных (63,3%) аритмия не рецидивировала, у 13,3% больных возник 1 приступ, а у 23,3% — 2 приступа аритмии (табл. 1). У этих пациентов синусовый ритм был восстановлен однократной дозой пропафенона 600 мг внутрь.

Сравнительный анализ ЭКГ через 1 месяц терапии пропафеноном не выявил достоверных изменений её основных показателей (продолжительность интервалов PQ, QT, комплекса QRS).

Через 6 месяцев лечения почти у четверти больных (23,3%) ФП по-прежнему не рецидивировала, у половины пациентов возникло 2 приступа аритмии, у 13,3% больных пароксизмы аритмии характеризовались как частые. При этом достоверно сократилась продолжительность возникавших приступов до $8,2 \pm 1,3$ ч.

За последующие 6 месяцев (до окончания исследования) на фоне постоянной антиаритмической терапии почти у 2/3 больных ФП не рецидивировала и только у 4 (13,3%) пациентов пароксизмы аритмии оставались частыми. Продолжительность возникавших пароксизмов достоверно снизилась до $4,6 \pm 0,6$ ч.

Таблица 2

Результаты СМ ЭКГ в процессе лечения

Параметр	Исходно	Через 6 месяцев лечения	Через 12 месяцев лечения
ЧСС средняя	78,7±1,8	73,3±1,6*	67,1±1,8*
ЧСС min	58,3±1,7	52,4±1,2*	49,6±0,96*
ЧСС max	108,3±2,4	101,4±1,8*	97±2,3*
Общее количество эпизодов депрессии ST	71	34	21
Общая продолжительность эпизодов депрессии ST, мин	246,2	147,2	72,9
В том числе безболевого ишемия, мин	68	33	17

Примечание: * - достоверность изменений $p < 0,05$ по сравнению с исходным показателем.

Таким образом, к концу исследования у 63,3% больных аритмия не повторялась, редкие пароксизмы возникали у 23,3% пациентов (против 40% до лечения) и у 13,3 % пароксизмы ФВ были частыми (против 60% до лечения).

До начала исследования средний уровень АД составил $146,2 \pm 2,5 / 86,0 \pm 1,4$ мм рт.ст. Через 1 месяц терапии даприлом у 19(63,4%) пациентов АД достигло целевого уровня, через 6 месяцев — у 27 (90%) больных и к окончанию исследования — у всех пациентов.

Снижение частоты рецидивов аритмии к 12-му месяцу лечения объясняется не только антиаритмическим действием пропафенона, но положительным влиянием Даприла на гипертрофированный миокард левого желудочка и уровень артериального давления.

По данным СМ ЭКГ, в процессе лечения достоверно снизились средняя, минимальная и максимальная ЧСС (табл. 2). К 12 месяцу терапии более чем в 3 раза сократилось общее количество и продолжительность эпизодов ишемической депрессии сегмента ST (в т.ч. безболевых). Возможными причинами таких изменений является урежение фоновой ЧСС, снижение уровня АД, уменьшение проявлений ХСН на фоне комплексной терапии с включением иАПФ Даприла, антиагрегантов, статинов и др.

Через 6 и 12 месяцев терапии пропанормом не выявлено нарушений синоатриальной и атриовентрикулярной проводимости, что позволяет судить о безопасности длительной терапии данным препаратом в дозе 450 мг/сут. Побочные эффекты не зарегистрированы.

Известно, что персистирующая фибрилляция предсердий на фоне ГБ и ИБС сопровождается ремоделированием миокарда левого желудочка и приводит к прогрессированию ХСН. Поэтому в задачу исследова-

ния входила оценка параметров ремоделирования сердца в процессе длительной антиаритмической терапии Пропанормом.

Распределение больных в зависимости от ФК ХСН по NYHA до и в процессе лечения представлено в табл. 3.

Как следует из таблицы, исходно преобладали пациенты с III ФК ХСН (40%). Через 1 месяц лечения наблюдалось сокращение числа больных с III ФК (13,3%) и увеличение числа больных со II ФК ХСН (53,3%), что может быть вызвано отсутствием рецидивов аритмии в течение первого месяца у 63,3% пациентов (табл. 1).

Через 6 месяцев лечения количество больных с III ФК снизилось вдвое (6,6%) и не изменилось до окончания исследования.

По завершении лечения (12 месяцев) соотношение ФК ХСН изменилось по сравнению с исходным — основными ФК ХСН стали II (50%) и I (43,3%).

Функциональный класс ХСН в среднем по группе достоверно снизился к 6-му и 12-му месяцам терапии ($1,7 \pm 0,11$ и $1,64 \pm 0,11$ соответственно).

Анализ параметров ЭхоКГ до лечения позволяет говорить о сохранной систолической функции ЛЖ (ФВ — $61,9 \pm 1,12\%$). Клинические проявления ХСН I-III ФК вызваны, очевидно, диастолической дисфункцией миокарда (табл. 4).

Как следует из таблицы, размер левого предсердия (ЛП) исходно приближался к верхней границе нормы и достоверно не изменился через 6 и 12 месяцев терапии.

Конечно-диастолический (КДР) и конечно-систолический размеры (КСР), фракции выброса (ФВ) исходно находились в диапазоне нормальных значений и достоверно изменились только к 12 месяцу лечения на 4,9%, 8,7% и 6,7% соответственно.

Таблица 3

Динамика ФК ХСН по NYHA в процессе лечения

ФК ХСН	Исходно	Через 1 мес	Через 6 мес	Через 12 мес
I ФК, n (%)	9 (30%)	10 (33,3%)	11(36,6%)	13(43,3%)
II ФК, n (%)	9 (30%)	16 (53,3%)	17(56,6%)	15(50%)
III ФК, n (%)	12 (40%)	4 (13,3%)	2(6,6%)	2(6,6%)
ФК ХСН в среднем по группе	$2,1 \pm 0,15$	$1,8 \pm 0,12$	$1,7 \pm 0,11^*$	$1,64 \pm 0,11^*$

Примечание: * - достоверность изменений $p < 0,05$ по сравнению с исходным показателем.

Таблица 4

Показатели ЭхоКГ в процессе лечения

Параметр	Исходно	Через 6 месяцев лечения	Через 12 месяцев лечения
ЛП, мм	39,53 ± 0,75	39,2±0,7	38,7±0,66
КДР, мм	51,3 ± 0,84	50,5±0,84	48,8±0,8*
КСР, мм	34,4±0,9	32,9±0,81	31,4±0,8*
ФВ, %	61,9 ± 1,12	64,5±1,11	66,1±1,02*

Примечание: *- достоверность изменений $p < 0,05$ по сравнению с исходным показателем.

Таким образом, длительная противорецидивная терапия персистирующей ФП антиаритмиком IC класса в комбинации с даприлом позволила достоверно снизить ФК ХСН через 6 месяцев и улучшить показатели внутрисердечной гемодинамики по данным ЭхоКГ к 12-му месяцу терапии.

Использование пропафенона (Пропанорма) и лизиноприла (Даприла) в комплексной противорецидивной терапии персистирующей фибрилляции предсердий на фоне ГБ и ИБС позволило достоверно сократить количество рецидивов аритмии, достичь у всех больных целевого уровня АД, улучшить показатели внутрисердечной гемодинамики и снизить ФК ХСН. Лечение не сопровождалось возникновением побочных и нежелательных эффектов, что позволяет говорить о безопасности и эффективности комбинированной терапии персистирующей фибрилляции предсердий используемыми препаратами у больных гипертонической болезнью и стабильной ИБС.

Литература

- Кушаковский М.С. Фибрилляция предсердий (причины, механизмы, клинические формы, лечение и профилактика). — СПб.: ИКФ «Фолиант», 1999.—176с.
- Боровков Н.Н. и др. Эффективность пропафенона в купировании пароксизмов фибрилляции предсердий// Российск. кард. ж.-2003.-№ 5.- С.65-67.
- Яковлева Н.В., Заграй Н.А., Соболева В.А., Голицын С.П. Эффективность и переносимость пропафенона и хинидина у больных с пароксизмальной мерцательной аритмией// Кардиология.-1996.-№4.-С.37-41.
- Антонченко И.В., Савенкова Г.М., Попов С.В. и др. Тактика фармакотерапии пароксизмальной формы фибрилляции предсердий // Progress in Biomedical Research -1999; 4:1:65-69.
- Atrial fibrillation: mechanisms and therapeutic strategies /ed., S.B. Olsson, M.A. Alessie et al. Futura Publishing comp., 1994.- 414 с.
- Borggefe M., Candinas R., Nief C., et al. Effect of atrial fibrillation on inducibility of VT/VF during programmed ventricular stimulation // Circulation.-1991.-Vol.84.- (Abstr.) P.II.-P.412.
- Botto GL, Capucci A., Bonini W. 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.
- Chiang C.W., Lo S.K., Kuo S.T. et al. Noninvasive predictors of systemic embolism in mitral stenosis // Chest. -1994.-Vol.106.-P.396-409.
- Ergene V., Ergene O., Fowler J. et al. Predictors of success in the conversion of new-onset atrial fibrillation using oral propafenone // Eur. J. Emerg. Med. 1998; 5:425-8.
- Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Российские рекомендации, 2005.

Abstract

Effectiveness and safety of Class IC antiarrhythmic agent, propafenone (Propanorm, PRO.MED.CS Praha a.s., Czech Republic), was studied in patients with persistent atrial fibrillation (PAF) after sinus rhythm conversion, during long-term anti-recurrent treatment. The study included 30 men and women; mean age 57,97±1,2 years. PAF was caused by essential arterial hypertension, or its combination with stable coronary heart disease. To treat PAF paroxysms, propanorm was administered in the loading dose of 600 mg, continued by anti-recurrent therapy (450 mg/d for 12 months). All participants also received ACE inhibitor lisinopril (Dapril, PRO.MED.CS Praha a.s., Czech Republic). During anti-recurrent propanorm therapy (450 mg/d), no recurrent AF paroxysms were registered in 63,3% of the patients; paroxysm frequency reduced in 23,3%; paroxysms remained frequent in 13,3%. No adverse events were registered.

Twelve-month propanorm and dapril treatment was associated with significant improvements in intracardiac hemodynamics and chronic heart failure functional class, as early as by Month 6.

Keywords: Persistent atrial fibrillation, antiarrhythmics, anti-recurrent treatment, propanorm, dapril.

Поступила 15/06-2007