

## ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОПАФЕНОНА ПРИ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Скибицкий В.В., Кудряшов Е.А., Спиropулос Н.А., Крамская А.М., Сокаева З.Т.

Кубанская государственная медицинская академия; больница скорой медицинской помощи, Краснодар

### Резюме

Проведено клиническое исследование с целью оценки эффективности и безопасности использования антиаритмического препарата IC класса — пропафенона — у больных с пароксизмальной фибрилляцией предсердий (ПФП) при однократном нагрузочном приеме и длительной противорецидивной терапии. В исследование включено 20 пациентов обоего пола, средний возраст —  $53,8 \pm 2,4$  лет. Причиной ПФП явились ИБС и/или гипертоническая болезнь. Для купирования ПФП пропафенон использовался в однократной нагрузочной дозе 600 мг. Препарат оказался эффективным в 75% случаев. У 1 больного (6%) наблюдалось удлинение PQ и расширение QRS с замедлением синусового ритма до 48 ударов в мин., исчезнувшие самостоятельно через 4 часа после восстановления синусового ритма. Всем пациентам с восстановленным синусовым ритмом в качестве противорецидивной антиаритмической терапии в течение 6 месяцев назначался пропафенон (450 мг/сут.). У 9 (60%) больных ПФП не рецидивировала, у 4 (27%) — возник 1 эпизод ПФП, у 2 (13%) — 2 пароксизма; у последних АД превышало целевой уровень. Экстракардиальных побочных эффектов пропафенона не зарегистрировано. Таким образом, использование пропафенона в качестве препарата первого ряда для купирования ПФП является безопасным и эффективным. Длительный прием препарата на фоне антиангинальной и антигипертензивной терапии позволяет значительно сократить количество рецидивов аритмии.

**Ключевые слова:** антиаритмические препараты, пропафенон, пароксизмальная фибрилляция предсердий, противорецидивная терапия

Фибрилляция предсердий (ФП) по распространенности занимает второе место после экстрасистол, но лидирует среди аритмий по частоте обращений к врачу [1]. 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] и прогрессированием сердечной недостаточности, являющихся основными причинами смерти больных с ФП. В этой связи, восстановление и удержание синусового ритма у больных с ПФП является актуальной и до конца не разрешенной проблемой.

Согласно рекомендациям международных экспертов АКК/ААС/ЕОК (2001), для купирования ПФП в арсенале врача имеются различные препараты — амиодарон, пропафенон, хинидин, дофетилид, ибутилид, флекаинид. Три последних препарата не распространены в нашей стране, хинидин имеет большое количество побочных эффектов, амиодарон более эффективен при парентеральном введении, имеет отсроченное действие. В этом ряду пропафенон является уникальным препаратом, так как сочетает в себе, помимо свойств препарата IC класса, еще и свойства антиаритмических средств II, III, IV классов (по классификации E. Vaughan Williams, 1969, 1970) — блокада бета-адренорецепторов, калиевых и медленных кальциевых каналов. Пропафенон — один из немногих эффективных при ПФП антиаритмических пре-

паратов, фармакокинетика которых позволяет назначать их внутрь в виде нагрузочной дозы.

В связи с вышеизложенным, нами было выполнено открытое нерандомизированное исследование с целью оценки эффективности и безопасности использования пропафенона (Пропанорм, фирмы “PRO.MED.CS Praha a.s.”) у больных с пароксизмальной фибрилляцией предсердий при однократном нагрузочном приеме и длительной противорецидивной антиаритмической терапии.

### Материал и методы

В исследование включено 20 больных обоего пола, средний возраст —  $53,8 \pm 2,4$  года.

Критерии включения в исследование предполагали наличие у больных не старше 65 лет пароксизмальной и/или персистирующей формы фибрилляции предсердий с продолжительностью спонтанных пароксизмов ФП не менее 6 часов.

Длительность существования пароксизмальной ФП у обследованных больных составила, в среднем по группе,  $3,4 \pm 1,8$  года. Частота возникновения аритмии составила 1,3 пароксизма/мес. Средняя продолжительность приступов —  $8,2 \pm 1,2$  часа. Большинство больных регулярно не лечилось. Основной причиной аритмии явились ИБС у 11 (55%) и сочетание ИБС с гипертонической болезнью у 9 (45%) больных.

Из исследования исключались больные с нестабильной стенокардией, недавно (< 6 мес.) перенесенным инфарктом миокарда, ХСН III-IV ФК по NYHA,

с дилатацией полости левого предсердия  $> 45$  мм, синдромом слабости синусового узла, дисфункцией щитовидной железы, гипокалиемией, выраженной почечной и печеночной недостаточностью.

Исходное обследование включало: физикальный осмотр (в том числе, измерение ЧСС, АД), биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, креатинин, общий холестерин, уровень глюкозы, электролиты; содержание тиреотропного гормона, трийодтиронина  $T_3$  и тироксина  $T_4$ ), инструментальные исследования (ЭКГ, Эхо-КГ, суточное мониторирование ЭКГ). После 6 месяцев противорецидивной терапии пропafenоном (Пропанорм) обследование (за исключением тиреоидного статуса) повторялось.

При возникновении (спонтанном или индуцированном) пароксизма фибрилляции предсердий всем больным назначался пропafenон (Пропанорм) в однократной нагрузочной дозе 600 мг. В случае восстановления синусового ритма всем больным на 6 месяцев, с профилактической целью, назначался пропafenон в суточной дозе 450 мг, разделенной на 3 приема.

### Результаты и обсуждение

Предварительное биохимическое исследование крови у всех больных выявило нормальное содержание электролитов, трансаминаз, глюкозы крови. Уровень гормонов щитовидной железы в крови у всех больных свидетельствовал об эутиреоидном состоянии и отсутствии патологии со стороны щитовидной железы. Обращал на себя внимание повышенный уровень холестерина (в среднем по группе) —  $5,9 \pm 0,6$  ммоль/л, что отражало наличие атеросклеротического процесса.

Среди 20 обследованных больных восстановить синусовый ритм однократно назначенной дозой 600 мг пропafenона (Пропанорм) удалось у 15 (75%) пациентов (рис. 1). Полученные данные подтверждают результаты предшествующих исследований по антиаритмической активности пропafenона [2, 3, 5, 9]. У 5 (25%) больных после истечения 9 часов после приема пропafenона сохранялась ФП. В этом случае синусовый ритм был восстановлен в течение последующих суток в/в введением новокаинамида и/или кордарона. Этим больным противорецидивное лечение пропafenоном не назначалось. Как показал анализ, у этих больных отмечался более длительный «стаж» аритмии и умеренная дилатация левого предсердия ( $> 40$  мм), кроме того у 3 (60%) из 5 пациентов имел место постинфарктный кардиосклероз.

При возникновении пароксизма ФП пропafenон (Пропанорм) назначался в течение 30 мин. после возникновения аритмии. Среднее время купирования пароксизма ФП составило  $4,5 \pm 1,3$  часа, что несколько дольше, чем наблюдалось в других исследованиях

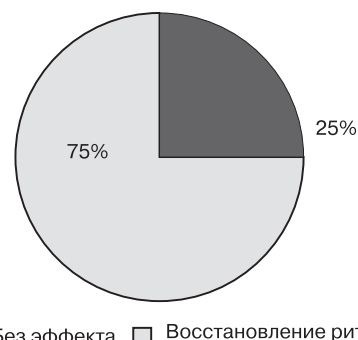


Рис. 1. Эффективность пропafenона 600 мг при купировании пароксизмов ФП.

[7, 9]. У 1 (6%) из 15 больных, у которых ритм был восстановлен пропafenоном (Пропанорм) наблюдалось удлинение PQ и расширение QRS с замедлением синусового ритма, исчезнувшие через 4 ч после восстановления синусового ритма. Других кардиальных и экстракардиальных побочных эффектов не зарегистрировано. По данным литературы, аритмогенное действие пропafenона возникает с частотой от 2 до 19% в зависимости от критериев аритмогенности и состава больных.

Показатели ЭКГ до и после восстановления ритма пропafenоном (Пропанорм) представлены на рис. 2. Достоверных изменений параметров ЭКГ (R-R, PQ, QRS, QT) не произошло. Все они оставались в пределах нормальных физиологических значений.

Всем пациентам ( $n=15$ ) с восстановленным синусовым ритмом в качестве противорецидивной антиаритмической терапии в течение 6 месяцев назначался пропafenон (450 мг/сут.). За этот период у 9 (60%) больных ПФП не рецидивировала, у 4 (27%) — возник 1 эпизод ПФП, у 2 (13%) — 2 пароксизма ФП; у последних АД превышало целевой уровень. Экстракардиальных побочных эффектов пропafenона (Пропанорм) при его длительном приеме также не зарегистрировано.

Принято считать, что долговременный эффект противорецидивной антиаритмической терапии счи-

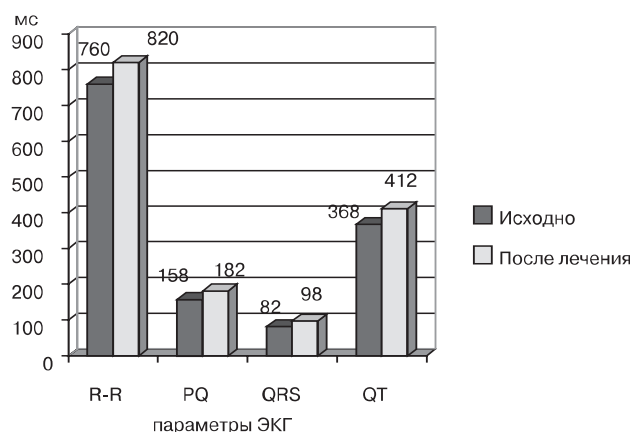


Рис. 2. Динамика показателей ЭКГ до и после лечения пропafenоном (Пропанорм) 600 мг.

**Таблица 1**  
**Результаты трансторакальной**  
**эхокардиографии представлены**

Показатель	Исходно (n=20)	Через 6 месяцев (n=15)
Аорта, мм	31,1 ± 0,4	32,0 ± 0,4
Левое предсердие, мм	38,3 ± 2,6	39,7 ± 2,9
Конечно-диастолический размер, мм	48,6 ± 3,8	49,8 ± 3,8
Фракция выброса (ФВ), %	56,2 ± 3,9	55,0 ± 4,1

тается хорошим при полном отсутствии пароксизмов аритмии и хорошей переносимости препарата, удовлетворительным — при урежении пароксизмов не менее, чем на 60-70% и хорошей переносимости препарата, неудовлетворительным — при рецидивировании пароксизмов с прежней частотой, при появлении побочных эффектов или аритмогенного действия [4]. В этом отношении полученные нами результаты можно считать хорошими — в 60% и удовлетворительными — в остальных случаях.

Известно, что антиаритмики IC класса и, в частности, пропafenон, за счет блокады бета-адренорецепторов и медленных кальциевых каналов обладают отрицательными кардиотропными эффектами — прежде всего, ино-, хроно- и дромотропными. Как следует из табл. 1, основные показатели ЭхоКГ исходно не выходили за пределы допустимой нормы и

через 6 месяцев терапии пропafenоном (Пропанорм) не отмечено достоверной динамики описанных показателей. Так, фракция выброса оставалась в пределах нормы и достоверно не изменилась за 6 месяцев лечения. Полученные нами данные согласуются с результатами других клинических исследований, изучавших влияние пропafenона на сократимость миокарда [1,5].

Клинически незначимые побочные эффекты в виде преходящего нарушения атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости отмечены лишь в 6% случаев и исчезли в течение 4 часов после приема препарата без дополнительных вмешательств.

### Выводы

1. Назначение пропafenона (Пропанорма) в однократной нагрузочной дозе 600 мг с целью восстановления синусового ритма больным, страдающим частыми пароксизмами ФП, эффективно в 75 % случаев.

2. Полученные данные позволяют рекомендовать пропafenон (Пропанорм) как эффективный и безопасный антиаритмический препарат первой линии для купирования пароксизмов ФП в амбулаторных и стационарных условиях.

3. Длительное применение (в течение 6 месяцев) пропafenона (Пропанорм) в суточной дозе 450 мг у больных с частой ПФП позволяет у 60 % больных избежать рецидивов аритмии, у 40% из них — добиться резкого урежения частоты пароксизмов ФП.

### Литература

- Кушаковский М.С. Фибрилляция предсердий (причины, механизмы, клинические формы, лечение и профилактика) // СПб.: ИКФ «Фолиант», 199.-176с.
- Боровков Н.Н. и др. Эффективность пропafenона в купировании пароксизмов фибрилляции предсердий // Росс. Кард. Журнал.-2003.-№ 5.- С.65-67.
- Яковлева Н.В., Заграй Н.А., Соболева В.А. и др. Эффективность и переносимость пропafenона 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. In:Futura Publish. comp., 1994.- 414с.
- Borggrefe 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.11.-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.

### Abstract

*Efficacy and safety of class IC antiarrhythmic agent, propafenone, was investigated in patients with paroxysmal atrial fibrillation (PAF), after single-dose load and during long-term preventive treatment. The study included 20 male and female patients (mean age 53,8±2,4 years). PAF was caused by coronary heart disease (CHD) and/or essential arterial hypertension. For terminating PAF, a single dose of propafenone, 600 mg, was used. In 75% of cases, the medication was effective. In one patient (6%), long PW, wide QRS, and sinus rhythm deceleration to 48 bpm were observed. These symptoms disappeared without any additional therapy, 4 hours after sinus rhythm being restored. All patients with restored sinus rhythm received 6-month preventive treatment with propafenone (450 mg/d). In 9 patients (60%), there were no recurrent PAF episodes, in 4 (27%) — one PAF episode was registered, in 2 (13%), with BP higher than target levels — two PAF episodes. Extra-cardiac adverse effects of propafenone were not observed. Therefore, propafenone can be regarded as an effective and safe first-line medication for treating PAF. Long-term therapy, together with antianginal and antihypertensive treatment, significantly decreased the number of recurrent arrhythmic episodes.*

**Keywords:** Antiarrhythmics, propafenone, paroxysmal atrial fibrillation, preventive therapy.

Поступила 19/11-2004