

Эффективность и безопасность пропafenона при восстановлении и поддержании синусового ритма у больных с рецидивирующей фибрилляцией предсердий — результаты открытого проспективного плацебо-контролируемого исследования.

И.Г. Фомина, А.В. Ветлужский, А.И. Тарзимова, А.А. Абрамова

Московская медицинская академия имени И.М. Сеченова на базе ГКБ №61. Москва, Россия

Propafenone efficacy and safety in restoring and maintaining sinus rhythm in patients with recurrent atrial fibrillation: results of the open, prospective placebo-controlled trial.

I.G. Fomina, A.V. Vetlyzhsky, A.I. Tarzimanova, A.A. Abramova

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy, City Clinical Hospital No. 61. Moscow, Russia.

Цель. Изучить эффективность и безопасность пропafenона при восстановлении и поддержании синусового ритма (СР) в сравнении с плацебо у больных с рецидивирующей фибрилляцией предсердий (ФП).

Материал и методы. В исследование были включены 60 пациентов с рецидивирующей ФП. Для восстановления СР всем пациентам был назначен пропafenон в дозе 300-600 мг/сут. Через 24 часа все больные с восстановленным СР были рандомизированы на две группы: пациенты 1 группы (n=31) принимали пропafenон в дозе 450 мг/сут, пациенты 2 группы (n=15) — плацебо. Наблюдение продолжалось в течение 3 месяцев.

Результаты. Через 24 часа после приема 300-600 мг пропafenона СР восстановился у 46 (76,6%) пациентов, в т.ч. через 2 часа после приема пропafenона — у 2 (3%), через 4 часа — еще у 5 (10,9%), через 6 часов — еще у 23 (50%), через 8 часов — еще у 16 (34,8%) больных. Среднее время до восстановления СР составило 364±22 мин. Среди побочных эффектов у 2 пациентов (3,3%) наблюдалось умеренное снижение артериального давления до 105-100/70 мм рт. ст., а у 1 (1,7%) была зарегистрирована транзиторная атриовентрикулярная блокада II степени. Другие побочные эффекты отсутствовали. В течение 3 месяцев постоянного приема пропafenона в дозе 450 мг/сут СР сохранялся у 80,6%, в группе плацебо — у 26,6% пациентов. Побочные эффекты не зарегистрированы.

Заключение. Пероральный прием пропafenона является эффективным и безопасным способом восстановления и поддержания СР у больных с рецидивирующей ФП.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, пропafenон, фармакологическая кардиоверсия, поддержание синусового ритма, плацебо.

Aim. To study efficacy and safety of propafenone in restoring and maintaining sinus rhythm (SR), comparing to placebo, in patients with recurrent atrial fibrillation (AF).

Material and methods. The study included 60 patients with recurrent AF. For restoring SR, all patients were administered propafenone (300-600 mg/d). Twenty-four hours later, all participants with normalized SR were randomized into two groups: Group I (n=31) received propafenone (450 mg/d), Group 2 (n=15) — placebo. Follow-up lasted for 3 months.

Results. Twenty-four hours after propafenone administration (300-600 mg), SR was registered in 46 individuals (76.6%), including 2 patients (3%) with SR normalization 2 hours later, 5 patients (10.9%) — 4 hours later, 23 (50%) — 6 hours later, and 16 (34.8%) — 8 hours later. Mean time to SR normalization was 364±22 minutes. Adverse effects included moderate hypotension to 105-100/70 mm Hg in 2 patients (3.3%), and transitory atrioventricular block II in 1 patient (1.7%). No other adverse reactions were registered. During 3-month propafenone treatment (450 mg/d), SR was maintained in 80.6% of patients, compared to 26.6% in placebo group. No adverse

reactions were observed.

Conclusion. Oral propafenone treatment is effective and safe for restoring and maintaining SR in patients with recurrent AF.

Key words: Atrial fibrillation, propafenone, pharmacological cardioversion, sinus rhythm maintaining, placebo.

Лечение рецидивирующей фибрилляции предсердий (ФП) является наиболее актуальной проблемой современной аритмологии, что обусловлено возрастающей популяционной распространенностью этого нарушения ритма, необходимостью частых госпитализаций для экстренного лечения и постоянного амбулаторного наблюдения. В последние годы активно подвергаются сравнительному анализу две основные тактики лечения больных с рецидивирующей ФП — восстановление синусового ритма (СР) и контроль частоты желудочковых сокращений при сохраняющейся аритмии. Результаты исследований RACE (Ramipril Cardioprotective Evaluation), AFFIRM (Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management) и др. свидетельствуют о сходной прогностической эффективности этих направлений с некоторым преимуществом тактики контроля частоты желудочковых сокращений в связи с меньшей частотой госпитализаций и побочных эффектов от антиаритмической терапии [4,5]. Тем не менее, большинство больных стремятся к восстановлению СР, когда это возможно. Эта стратегия лечения имеет ряд ограничений, среди которых основным следует считать необходимость внутривенного введения антиаритмических препаратов под контролем электрокардиограммы (ЭКГ) и мониторингирования артериального давления (АД), что в большинстве случаев возможно только в условиях блока интенсивной терапии. В дальнейшем эти больные нуждаются в подборе эффективной пероральной антиаритмической терапии, которая остается дорогостоящим видом лечения. В последние 20 лет по проблемам лечения ФП постоянно проводятся исследования по подбору эффективной дозы таблетированных антиаритмических препаратов с целью восстановления СР. Это могло бы снизить экономическую составляющую терапии и уменьшить частоту госпитализаций, а также улучшить качество жизни (КЖ) больных.

Среди антиаритмических препаратов с доказанной эффективностью, которые можно назначать внутривенно и перорально для восстановления СР особое место занимает пропа-

фенон — препарат I С класса по классификации Vaughan-Williams EM. 1971 [6]. Аналогично другим препаратам I класса, электрофизиологическое действие пропафенона связано с блокадой натриевых каналов и стабилизацией мембранного потенциала, а также снижением проводимости и возбудимости сердца. Строение молекулы пропафенона сходно с блокаторами β -адренорецепторов, поэтому он обладает также β -блокирующим действием. Основные метаболиты пропафенона — 5-гидроксипропафенон и N-дипропилпропафенон оказывают также умеренно блокирующее влияние на кальциевые каналы. Таким образом, антиаритмическое действие препарата связано не только с блокадой натриевых каналов, но и с блокадой медленных кальциевых каналов, а также β -адреноблокирующими свойствами.

Эффективность пропафенона при восстановлении СР изучена достаточно подробно, благодаря большому количеству исследований, выполненных в России и за рубежом, в которых препарат, используемый перорально для восстановления СР, продемонстрировал высокое позитивное действие.

В исследовании результативность перорального пропафенона для лечения ФП в дозе 600 мг составила 87,5% [2]. Высокая успешность пропафенона была показана в работе, где препарат назначался перорально в дозе 300-600 мг 127 больным с ФП; СР был восстановлен у 108 (85%) пациентов [3]. В сравнительном исследовании эффективность пропафенона в восстановлении СР составила 60% [1]. В работе Островского А.Б. с соавт. 2003 однократный пероральный прием 600 мг пропафенона для восстановления СР у больных с ФП оказался эффективным в 54,3% случаев; относительно невысокую эффективность связали с наличием органической патологии сердца (ревматические пороки, постинфарктный кардиосклероз). Побочные явления в виде диспептических расстройств, появления металлического привкуса во рту, головной боли появились у 3 (8,6%) больных.

В мета-анализе по изучению эффективности пропафенона в восстановлении СР

при ФП, он оказался более действенным, чем хинидин и амиодарон, но несколько уступал флекаиниду. После однократного приема 600 мг пропafenона через 4 часа СР восстановился у 37-41% больных, а после однократного приема 300 мг флекаинида СР через 3 часа был восстановлен у 59-68% больных; пероральный прием соталола, дигоксина, верапамила и плацебо оказался неэффективным в восстановлении СР [7]. В другом мета-анализе результативность однократного перорального приема пропafenона в дозе 600 мг при купировании ФП варьировала от 56% до 83% в зависимости от продолжительности аритмии и наблюдения. При этом среднее время восстановления СР составило от 110 ± 59 мин до 287 ± 52 мин. Среди побочных явлений были отмечены транзиторные нарушения ритма в виде трепетания предсердий, брадикардии, пауз и узлового ритма; кроме того, зафиксированы транзиторные расширение комплекса QRS и гипотония [8]. Одно из исследований было посвящено поиску оптимального режима перорального приема пропafenона для восстановления СР. 48 из 188 пациентов получали первую дозу 600 мг, затем через 8 часов — 150 мг (группа А); 82 первично назначали по 300 мг, а затем через 3 и 8 часов (группа В); 58 принимали препарат по 150 мг каждые 3 часа до достижения общей дозы 600 мг (группа С). СР восстановился по группам через 3 часа у 46%, 41% и 26%, через 8 часов у 77%, 78% и 70%, а через 12 часов у 81%, 84% и 76% соответственно. Наиболее часто побочные эффекты в виде расширения комплекса QRS > 25% и тахикардии с широкими комплексами QRS, наблюдались в группе В [9].

Особое внимание в исследованиях уделено возможности успешного поддержания СР в течение длительного времени при лечении пропafenоном. В работе [10] 58 из 110 пациентов после восстановления СР назначали пропafenон (группа 1) и 52 пациентам — плацебо (группа 2). ФП рецидивировала у 39% больных через 15 месяцев наблюдения, при терапии пропafenоном в сравнении с 65% — в группе плацебо. Причем эффективность пропafenона в длительном поддержании СР была еще выше у лиц со спонтанным восстановлением СР (79%), чем у аналогичных больных, принимавших плацебо (39%) [10].

У 146 больных с рецидивирующей ФП сравнивались эффективность и безопасность низких

доз пропafenона и амиодарона в поддержании СР при длительном приеме; 72 пациента принимали амиодарон в дозе 200 мг/сут (1 группа), 74 — пропafenон в дозе 450 мг/сут (2 группа). Рецидив ФП был зарегистрирован у 25 (34,7%) больных в 1 группе в среднем через 9,8 месяцев и у 33 (44,6%) во 2 группе в среднем через 3,8 месяца. Побочные эффекты, потребовавшие отмены препаратов чаще возникали у пациентов, лечившихся амиодароном — у 12 (16,6%) больных, в сравнении с пропafenоном — у 2 (2,7%) [11].

Цель настоящего исследования — впервые в Российской Федерации изучить эффективность и безопасность пропafenона (Пропанорм, ПРО. МЕД. ЦС Прага а.о., Чешская республика) в сравнении с плацебо не только при восстановлении, но и при дальнейшем поддержании СР у больных с рецидивирующей ФП.

Материал и методы

В открытое, проспективное, плацебо-контролируемое исследование, которое проведено на базе ГКБ №61 г. Москвы, были включены 60 пациентов с документально подтвержденной, рецидивирующей ФП. Возраст больных — от 41 до 71 года (средний возраст $60,1 \pm 8,2$). Длительность течения ФП составила от 1 года до 19 лет, средняя продолжительность ФП $5,7 \pm 5,8$ лет. Длительность настоящего приступа определялась по данным анамнеза и варьировала от 2 до 24 часов и в среднем была равна $13,4 \pm 6,2$ часа. В исследовании не участвовали больные с выраженной брадикардией < 50 уд/мин, верифицированной слабостью синусного узла, атриовентрикулярной блокадой III степени (ст.), врожденными или приобретенными синдромами удлиненного интервала QT, органическими заболеваниями сердца (миокардит, перикардит, эндокардит), тяжелой патологией почек с электролитными нарушениями или другими признаками хронической почечной недостаточности, онкологическими заболеваниями.

Артериальная гипертензия (АГ) была диагностирована у 56 (93,3%) больных, в т.ч. АГ I ст., согласно классификации ВОЗ/МОАГ, Европейского кардиологического общества, 2003 — у 39 (65%), II ст. — у 18 (30%), III ст. — у 3 (5%) пациентов; ишемическая болезнь сердца (ИБС) была определена у 51 (85%) пациента. У 7 (11,6%) больных причину ФП выявить не удалось, и она расценивалась как идиопатическая. У всех больных в качестве причины ФП были исключены пороки сердца, а также нарушение функции щитовидной железы.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) II-III функциональных классов (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA) была выявлена у 41 пациента (73,2%).

По данным ЭКГ признаки гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) обнаружены у 52 больных (86,7%), нарушения проводимости, а также ишемические изменения отсутствовали.

По данным эхокардиографии (ЭхоКГ) размеры левого предсердия не превышали 4,0 см и в среднем

Клиническая характеристика больных

Патология	Количество больных
АГ	56 (93,3%)
I степени	12 (21,4%)
II степени	26 (46,4%)
III степени	17 (30,4%)
ИБС	51 (85%)
Идиопатическая ФП	7 (11,7%)
ХСН	41 (73,2%)
I ФК NYHA	25 (60,9%)
II ФК NYHA	16 (39,1%)
I степень по Н.Д.Стражеско-В.Х.Василенко	18 (44%)
II степень по Н.Д.Стражеско-В.Х.Василенко	23 (56%)
ГЛЖ	52 (86,7%)

составляли $3,7 \pm 0,3$ см. Фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) у всех пациентов была нормальной, составляя в среднем $66,3 \pm 5,7\%$.

Подробная клиническая характеристика больных представлена в таблице 1.

Таким образом, среди причин ФП у подавляющего большинства больных были АГ и ИБС, течение которых у многих осложнилось ХСН. У небольшого числа пациентов ФП определена как идиопатическая.

В момент включения в исследование 47 (78,3%) больных ранее лечились различными антиаритмическими препаратами, а 13 (21,6%) по тем или иным причинам антиаритмические препараты не принимали. В исследование не вошли больные, принимавшие антиаритмические препараты в течение последних 2 суток, а амиодарон — в течение последних 40 суток, до настоящего рецидива ФП, чтобы исключить возможное влияние этих препаратов. Также в исследование не были включены пациенты, не принимавшие систематическую антикоагулянтную или антиагрегантную терапию согласно рекомендациям АСС/АНА/ESC 2001 с целью исключения «нормализационных» тромбоэмболий [12].

Пропафенон назначали всем пациентам перорально в начальной дозе 600 мг или 300 мг; при сохранении ФП через 2 часа пропафенон применяли повторно в дозе 300 мг до восстановления СР или до достижения максимальной дозы в 600–900 мг в зависимости от массы тела. При сохранении ФП в течение 24 часов препарат считался неэффективным, восстановление СР добивались другими антиаритмическими препаратами, а пациента исключали из дальнейшего исследования. Больным, у которых СР восстановился, был назначен пропафенон в суточной дозе 450 мг (группа 1) или плацебо (группа 2).

Согласно плану исследования (рисунок 1) больных наблюдали через 7 дней (визит 1), 1 месяц (визит 2) и 3 месяца (визит 3) от момента рандомизации для постоянного приема пропафенона или плацебо. Во время визитов всем больным помимо общего клинического обследования регистрировалась ЭКГ в 12 стандартных отведениях на аппарате Shiller-CS 200 (Швейцария) с автоматическим временным анализом. Всем больным дважды, в начале и в конце исследования автоматически анализировалась, вариабельность сердечного ритма (ВСР) с после-

дующей проверкой и корректировкой в ручном режиме. Для оценки ВСР анализировали временные (time domain) характеристики. Всем пациентам выполняли общий клинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, определение протромбинового времени (АЧТВ) и, при необходимости, международного нормализованного отношения (МНО). Равновесную радионуклидную вентрикулографию (РРВГ) осуществляли дважды — в момент включения в исследование и при его окончании. Качество жизни (КЖ) оценивали исходно и во время 3 визита, используя специализированный опросник для больных с нарушениями сердечного ритма.

Полученные данные обрабатывались с помощью программы Statistica for Windows версия 6.0. Все результаты анализировались методами описательной статистики и представлены в виде средней арифметической и ее средне-квадратичного отклонения ($M \pm \delta$). Для оценки достоверности использовали дисперсионный анализ, а также критерий Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

На первом этапе исследования оценивались эффективность и безопасность пропафенона при восстановлении СР. Среди всех больных I группы, принимавших пропафенон, СР был восстановлен через 24 часа после приема 300–600 мг пропафенона у 46 (76,6%) пациентов, в т.ч. через 2 часа после приема пропафенона — у 2 (3%), через 4 часа — еще у 5 (10,9%), через 6 часов — еще у 23 (50%), через 8 часов — еще у 16 (34,8%) больных (рисунок 2). Среднее время до восстановления СР составило 364 ± 22 мин.

После приема первой дозы пропафенона у всех больных зафиксировано урежение частоты сердечных сокращений (ЧСС) в среднем на 23%; большинство пациентов отмечали субъективно улучшение состояния.

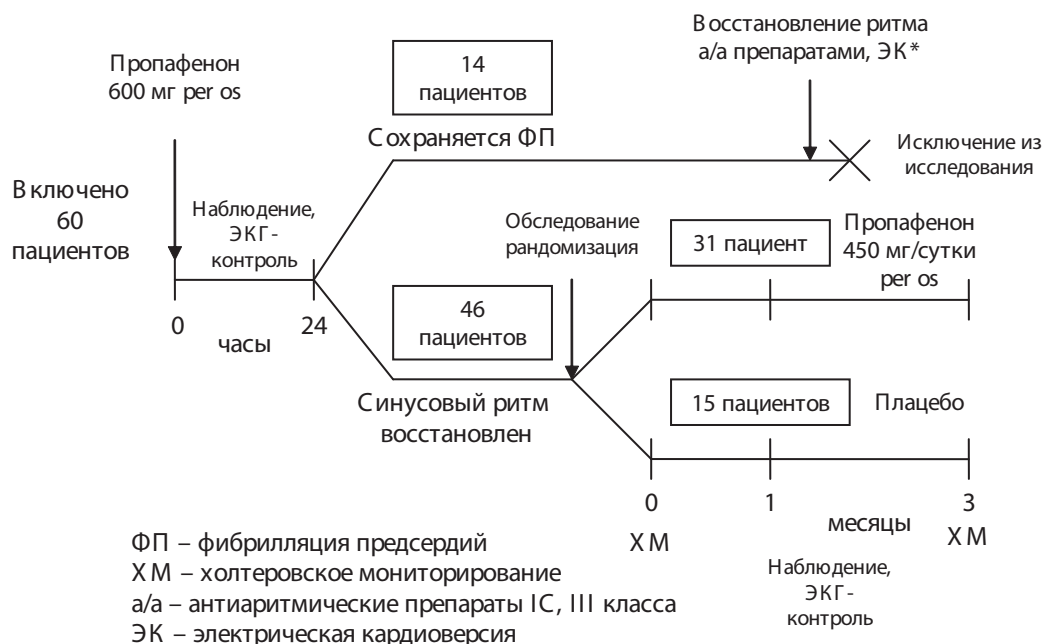


Рис. 1 Дизайн исследования

Среди побочных эффектов у 2 (3,3%) больных наблюдалось умеренное снижение АД до 110-105/70 мм рт.ст., а у 1 (1,7%) была зарегистрирована транзиторная атриовентрикулярная блокада II ст. Другие побочные явления отсутствовали.

Всем больным, у которых был восстановлен СР, был назначен пропafenон в суточной дозе 450 мг или плацебо. На фоне длительного приема пропafenона в течение 1 месяца СР сохранялся у 27 (87%) пациентов из 31 и у 7 (46,6%) из 15, принимавших плацебо. Через 3 месяца наблюдения СР сохранялся у 25 (80,6%) пациентов, принимавших пропafenон и у 4 (26,6%), принимавших плацебо (рисунок 3).

Общая ВСР, которую характеризует SDNN (стандартное отклонение от средней длительности всех синусовых интервалов RR), на фоне лечения пропafenоном несколько снизилась, в среднем на 23%, однако не опускалась < 100 мс ни у одного больного. Показатель SDANN, характеризующий стандартное отклонение усредненных за 5 минут интервалов RR уменьшился на 27%, что аналогично снижению SDNN может свидетельствовать об активации симпатических влияний на сердце. С другой стороны показатели RMSSD и pNN 50(%), в общем случае характеризующие степень различия двух соседних интервалов RR, увеличились на 115% и на 154% соответственно, что может свидетельствовать об усилении влияния парасимпатического звена вегетативной

нервной системы на сердце. Таким образом, можно предположить, что под действием пропafenона улучшился баланс симпатических и парасимпатических регуляторных влияний, однако учитывая разнонаправленное действие пропafenона для окончательного вывода необходимы дальнейшие исследования.

По данным РРВГ скоростные и объемные показатели как ЛЖ, так и правого желудочков, а также ФВ ЛЖ несколько увеличились, однако различия оказались статистически недостоверными. Подробнее данные РРВГ представлены в таблице 2.

После 3 месяцев наблюдения отмечено положительное влияние пропafenона на КЖ больных. У 19 пациентов (61,3%) на фоне приема препарата улучшилось КЖ, причем у 7 больных (22,6%) более чем на 15%, преимуще-

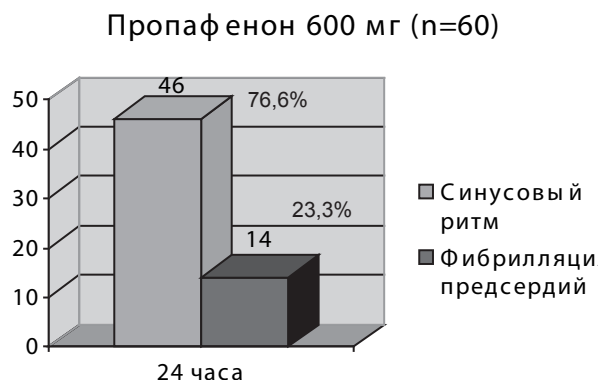


Рис. 2 Эффективность нагрузочной дозы 600 мг per os пропafenона в восстановлении СР в течение 24 часов у больных с рецидивирующей ФП.

Таблица 2

Изменения показателей РРВГ после 3 месяцев приема 450 мг пропафенона

Показатель	Левый желудочек		Р	Правый желудочек		Р
	исходно	Через 3 мес.		исходно	Через 3 мес.	
ФВ ЛЖ (%)	61,5±8,8	67,7±9,7	0,174	54,3±9,9	57,3±8,9	0,50
Максимальная скорость изгнания (%/с)	292,3±50,3	335,1±101,6	0,27	259,5±43,7	289,3±63,5	0,263
Максимальная скорость наполнения (%/с)	217,5±62,6	250,1±81,5	0,355	175,6±34,7	188,8±45,4	0,499
Средняя скорость изгнания (%/с)	169,7±20,8	191,0±45,8	0,22	149,0±24,6	164,3±40,6	0,348
Конечный систолический объем (мл)	51,3±18,7	41,3±16,3	0,355	67,4±24,1	57,0±18,2	0,381
Конечный диастолический объем (мл)	131,9±28,6	127,9±22,8	0,746	145,9±30,1	133,6±27,7	0,321
Ударный объем (мл)	80,6±17,8	86,3±19,6	0,529	78,5±19,0	76,3±20,5	0,823

ственно за счет отсутствия плохо переносимых эпизодов ФП. У большинства пациентов, принимавших плацебо, КЖ не изменилось, а у 2 (13,3%) — несколько ухудшилось.

Переносимость антиаритмической терапии пропафеноном можно характеризовать как хорошую. Побочных эффектов при постоянном приеме пропафенона не отметил ни один больной. В группе плацебо побочные явления также отсутствовали.

Обсуждение

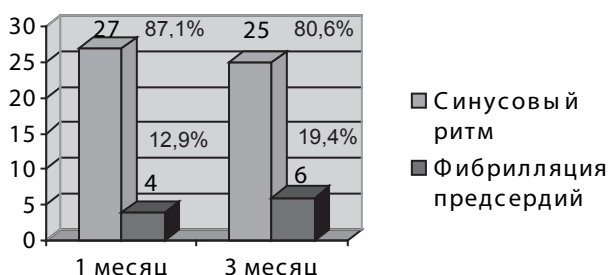
По результатам проспективного, плацебо-контролируемого исследования пропафенон является эффективным и безопасным препаратом для восстановления СР у больных с рецидивирующей ФП без выраженной органической патологии сердца.

Пероральный прием в течение 2 часов 600 мг пропафенона позволяет добиться восстановления СР у 76,6% больных с ФП в течение 24 часов, что сравнимо с его внутривенным введением [13]. Отсутствие жизнеугрожающих побочных влияний, в т.ч. проаритмического эффекта, а также серьезных внесердечных

побочных явлений позволяет решать вопрос о назначении пропафенона для восстановления СР определенной группе больных самостоятельно по принципу «таблетка в кармане». Тем не менее, назначение пропафенона в этом режиме можно рекомендовать только после начального приема препарата под наблюдением кардиолога, контролем ЭКГ и проведением холтеровского мониторирования в течение 24 часов для исключения развития жизнеугрожающих побочных эффектов.

Длительный прием пропафенона в дозе 450 мг в сутки для поддержания СР у больных с рецидивирующей ФП позволяет эффективно поддерживать СР ритм у 80,6% больных, у которых препарат оказался эффективным при восстановлении СР. Результативность пропафенона в поддержании СР значительно превосходит плацебо ($p < 0,05$). Переносимость препарата оказалась сравнимой с плацебо, а отсутствие побочных действий позволяет считать пропафенон безопасным препаратом для 3-месячной терапии. Необходимо отметить, что в дизайн настоящего исследования предполагал длительный прием пропафенона только у тех больных,

Пропафенон 450 мг в сутки
(n=31) $p < 0,05$



Плацебо (n=15)

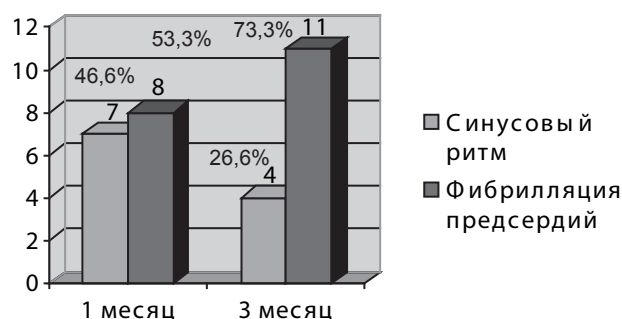


Рис. 3 (А и Б) Эффективность пропафенона в поддержании СР в течение 3 месяцев наблюдения.

у которых при восстановлении СР он оказался эффективным. Это накладывает известные ограничения на профилактическое использование пропafenона у больных с рецидивирующей ФП, у которых СР восстанавливался с помощью других антиаритмических препаратов, т.к. его эффективность может значительно отличаться от полученной в этой работе.

К недостаткам препарата можно отнести необходимость трехкратного приема, что может понизить приверженность больных лечению. В настоящем исследовании случаи отказа от приема препарата по этой причине отсутствовали, что, очевидно, в большей степени связано с высокой мотивацией больных в профилактике тяжело переносимых приступов аритмии.

Выводы

Литература

1. Хамицаева Е.О., Шевченко Н.М., Богданова Е.Я., Джанашия П.Х. Сравнительная эффективность однократного приема внутрь амиодарона и пропafenона в купировании пароксизмального мерцания предсердий. РКЖ 2003; 2: 49-53.
2. Захар А., Антонченко И., Борисова Е.В., Попов С.В. Восстановление синусового ритма пропafenоном и амиодароном у пациентов с фибрилляцией предсердий. Кардиоваск тер профил 2004; 3(4, приложение 2): 176.
3. Киселева Г.И., Крюков Н.Н., Германова И.К., Фурманчук Н.И. Сравнительная оценка эффективности применения пропafenона и амиодарона у больных с фибрилляцией предсердий. Кардиоваск тер профил 2004; 3(4, приложение 2): 223;
4. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. N Engl J Med 2002; 347: 1834-40.
5. 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.
6. Vaughan Williams EM. A classification of antiarrhythmic actions reassessed after a decade of new drugs. J Clin Pharmacol 1984; 24: 129-47.
7. Deneer VH, Borgh MB, Kingma JH, et al. Oral antiarrhythmic drugs in converting recent onset atrial fibrillation. Pharm World Sci 2004; 26(2): 66-78.
8. Khan IA. Single oral loading dose of propafenone for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. JACC 2001; 37(2): 542-7.
9. Antonelli D, Darawsha A, Rimbrot S, et al. Propafenone dose for emergency room conversion of paroxysmal atrial fibrillation. Harefuah. 1999;136(11): 857-9, 915.
10. Dogan A, Ergene O, Nazli C, et al. 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.
11. 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.
12. 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). JACC 2001; 38: 1266-90.
13. 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.

Поступила 12/11-2004