

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МОНО- И КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИАРИТМИЧЕСКОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ ПРОПАФЕНОНОМ В ПРОФИЛАКТИКЕ ЧАСТЫХ РЕЦИДИВОВ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Бунин Ю.А., Федякина Л.Ф.

Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

Фармакотерапия фибрилляции предсердий (ФП) является одним из основных методов борьбы с этой аритмией. С помощью антиаритмических препаратов осуществляется купирование аритмии, предупреждение её рецидивов и контроль частоты сердечного ритма при постоянной форме ФП. Из всех перечисленных задач наибольшую важность и сложность представляет профилактическая антиаритмическая терапия при частых симптомных пароксизмах ФП. Больным с частыми рецидивами аритмии — более одного в месяц — показан длительный, практически постоянный приём антиаритмических препаратов [1]. Поэтому такая терапия должна отвечать всем современным требованиям, сочетая в себе высокую эффективность, безопасность, положительное влияние на продолжительность и качество жизни. При этом есть несколько путей решения проблемы профилактики частых рецидивов ФП — создание новых препаратов, оптимизация лечения уже известными антиаритмическими, применение комбинированной фармакотерапии [2].

В последнее десятилетие активно изучалось применение пропафенона для купирования ФП, а также для удержания синусового ритма после его восстановления с помощью медикаментозной или электрической кардиоверсии. Препарат включался во многие исследования, в том числе слепые, рандомизированные, плацебо-контролируемые. Отмечается высокая эффективность пропафенона при внутривенном введении или в виде пероральной нагрузочной дозы для купирования ФП у больных без инфаркта миокарда и застойной сердечной недостаточности [3, 4, 5, 6]. Хорошо изучено использование пропафенона после успешной электрической кардиоверсии ФП [7, 8] с целью профилактики ранних [9] и поздних [10] её рецидивов.

Меньше исследовано применение пропафенона для профилактики частых рецидивов пароксизмальной формы ФП, особенно при длительной терапии. Доказано, что пропафенон достоверно отличается от плацебо, эффективен в предупреждении пароксизмов ФП и хорошо переносится, что подтверждается многоцентровым, межнациональным двойным слепым плацебо — контролируемым исследованием [11].

Как и другие антиаритмики IC класса, пропафенон является препаратом первого выбора для профилактики пароксизмов ФП у больных без ИБС, застойной сердечной недостаточности и выраженной гипертрофии миокарда левого желудочка [12]. Эффективность пропафенона при пароксизмальной ФП равнозначна эффективности дофетилида, соталола и, по некоторым данным, выше эффективности антиаритмиков IA класса.

Работы по изучению комбинаций пропафенона с другими антиаритмическими препаратами с целью профилактики пароксизмов ФП единичны. Имеются данные о высокой эффективности и хорошей переносимости комбинированной терапии уменьшенными дозами пропафенона и хинидина [13], допустимой считается комбинация пропафенона с бета-блокаторами [14] и блокаторами кальциевых каналов недигидропиридинового ряда [15]. Комбинация пропафенона с амиодароном также рекомендуется некоторым больным по индивидуальным показаниям. [12, 16].

Цель исследования. Оценить эффективность и безопасность профилактической антиаритмической терапии пропафеноном (Пропанорм, «PRO.MED.CS Praha a.s.») и его комбинаций с пропранололом, верапамилом и амиодароном у больных с частыми пароксизмами фибрилляции предсердий в сравнении с плацебо.

Материал и методы

В исследовании участвовали 47 больных с пароксизмальной формой ФП на стационарном и амбулаторном этапах лечения в 2003-2006 гг. Среди них было 34 мужчины и 13 женщин в возрасте от 38 до 54 лет (средний возраст — $49,22 \pm 3,48$ года). У всех пациентов отмечались частые пароксизмы аритмии — $3,75 \pm 3,70$ раз в сутки. Длительность аритмического анамнеза составляла $5,31 \pm 5,44$ года, давность возникновения частых пароксизмов, потребовавших постоянной профилактической терапии — $2,14 \pm 3,24$ года. У 25 больных с пароксизмальной формой ФП была гипертоническая болезнь легкой или средней степени тяжести, у 2 — хронический бронхит в стадии ремиссии, а у 20 больных диагностирована идиопатическая форма аритмии. Из исследования исключали

лись больные с клиникой ишемической болезни сердца (ИБС), инфарктом миокарда в анамнезе, выраженной гипертрофией миокарда (толщина задней стенки левого желудочка более 14мм по данным ЭхоКГ), застойной сердечной недостаточностью, дилатацией полостей сердца (размер левого предсердия при ЭхоКГ более 45мм), синдромом слабости синусового узла, нарушением атриовентрикулярной (АВ) или внутрижелудочковой проводимости (интервал PQ>200мс, ширина комплекса QRS≥120мс), синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта, пороками сердца и аритмиями, обусловленными устранимыми причинами — тиреотоксикозом, алкогольной интоксикацией, острой бронхолёгочной патологией, тромбоэмболией лёгочной артерии и др. Кроме того, в исследование не включались больные с бессимптомной аритмией из-за трудности оценки результатов терапии. Все больные, участвовавшие в исследовании, четко различали аритмию и синусовый ритм.

Подбор профилактической антиаритмической фармакотерапии начинался в стационаре. Всем больным регистрировалась ЭКГ на синусовом ритме и во время всех аритмических эпизодов, проводилось суточное (холтеровское) мониторирование ЭКГ (ХМЭКГ), ЭхоКГ с доплеровским исследованием. Для исключения ИБС выполнялась велоэргометрическая проба (ВЭМ). У всех пациентов определялся уровень гормонов щитовидной железы в сыворотке крови (Т3, Т4), тиреотропного гормона, проводилась флюорография грудной клетки и, при необходимости, пневмотораграфия для исключения бронхообструктивного синдрома.

Перед госпитализацией по данным анамнеза и медицинской документации изучались частота и продолжительность спонтанных рецидивов аритмии, возникающих без применения профилактической антиаритмической терапии. В стационаре все пациенты принимали плацебо от 4 до 14 дней (в среднем $5,72 \pm 0,44$ дня), а затем произвольно подразделялись на 4 группы: I группа (12 человек) получала пропафенон 450мг/сут, II группа (11 человек) — комбинацию половинных среднесуточных доз пропафенона (225мг/сут) и пропранолола (80мг/сут), III группа (10 человек) — комбинацию половинных среднесуточных доз пропафенона (225мг/сут) и верапамила (160мг/сут), в IV группу вошли 14 больных, у которых после 5-8-дневного насыщения амиодароном в дозе 1200мг/сут сохранялись пароксизмы ФП, эти больные получали амиодарон 200мг/сут в комбинации с половинной среднесуточной дозой пропафенона (225мг/сут). Между группами не было статистически значимых различий по возрасту ($p=0,252$), давности аритмии ($p=0,322$), частоте пароксизмов ($p=0,962$), продолжительности пароксизмов ($p=0,993$), уровню систолического ($p=0,167$) и диастолического

($p=0,770$) артериального давления, размерам левого предсердия ($p=1,000$), фракции выброса левого желудочка ($p=0,960$), толщине задней стенки левого желудочка ($p=0,252$), пиковому систолическому давлению в лёгочной артерии ($p=0,667$). Это позволило провести корректное сравнение эффективности различных вариантов антиаритмической терапии. Через 10-12 дней приема препарата или комбинации препаратов проводилась оценка спонтанной аритмии по субъективным ощущениям больного с учетом тех же критериев, что и до лечения, и ХМЭКГ для выявления асимптомных аритмических эпизодов и аритмогенных эффектов антиаритмических препаратов. В случае удовлетворительного результата проводимой терапии больной продолжал получать её и при выписке из стационара, наблюдаясь амбулаторно в течение 3 месяцев приёма пропафенона или его комбинаций с другими препаратами.

Критерии эффективности терапии. Полным эффектом считалось отсутствие рецидивов аритмии, частичным эффектом — статистически значимое уменьшение частоты и/или продолжительности рецидивов аритмии. Совокупность полного и частичного эффектов обозначалась как эффективность. Для объективизации оценки антиаритмического эффекта использовался предложенный нами (заявка на изобретение № 2006106677 с приоритетом от 07.03.2006г.) коэффициент средней продолжительности аритмии в сутки (СПАС), вычисляемый как общая продолжительность всех пароксизмов аритмии за период наблюдения, делённая на продолжительность этого периода. СПАС измерялся числом минут в сутки (мин/сут). При полном антиаритмическом эффекте СПАС становился равным нулю, а при частичном — снижался.

Полный антиаритмический эффект оценивался по числу (проценту) больных в группе без рецидивов ФП на фоне лечения в сравнении с числом (процентом) больных без рецидивов аритмии при приёме плацебо.

Анализируя эффективность того или иного варианта терапии как совокупность полного и частичного антиаритмического эффекта, мы сравнивали значение СПАС в группе при приёме плацебо со значением СПАС при приёме антиаритмиков. Поскольку на фоне антиаритмической терапии у части больных СПАС становится равным нулю, а у части снижается, данный коэффициент является объективным показателем эффективности. Сравнение аритмии в группе больных, получавших тот или иной вид лечения, проводилось не со всей группой плацебо. Из неё выбирались только те, кто получал данный вид терапии, и эффективность лечения в каждой из групп сравнивалась с соответствующей подгруппой, состоящей из тех же больных, но принимавших плацебо.

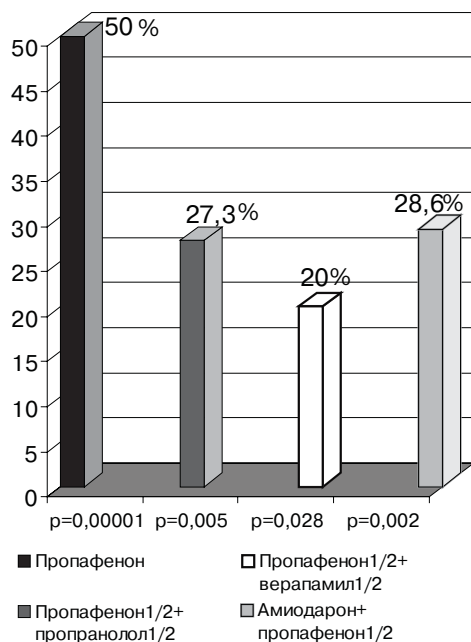


Рис. 1. Результаты профилактической фармакотерапии частых пароксизмов ФП с учётом полного эффекта в сравнении с плацебо.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета программ STATISTICA- 6 фирмы StatSoft Inc. (США).

Тип распределения данных в каждой группе определялся с помощью теста Шапиро-Уилка. Распределение считалось нормальным при $p > 0,05$. Поскольку в большинстве групп распределение данных отличалось от нормального, возникала необходимость сравнить две группы с распределением данных, отличающимся от нормального, или с различными типами распределения. Поэтому группы сравнивались по медиане и интерквартильному диапазону.

В случае сравнения двух зависимых групп (парные сравнения показателей в одной и той же группе до лечения и при приёме антиаритмиков) использовался критерий Вилкоксона; статистически значимыми считались отличия при $p \leq 0,05$. Если требовалось сравнить две независимые группы (сравнение показателей в разных группах на фоне различных вариантов антиаритмической терапии), мы пользовались критерием Манна-Уитни; статистически значимыми также считались отличия при $p \leq 0,05$.

Для оценки полного антиаритмического эффекта по бинарному признаку был использован точный критерий Фишера.

Результаты

При оценке полного антиаритмического эффекта все изученные варианты терапии, включая монотерапию пропafenоном, статистически значимо отличались от плацебо. При этом достоверных различий по полному эффекту между ними выявлено не было (I и

II группы, $p = 0,247$; I и III, $p = 0,156$; I и IV, $p = 0,238$; II и III, $p = 0,550$; II и IV, $p = 0,649$; III и IV группы, $p = 0,506$).

На рис. 1 представлены результаты профилактической терапии частых пароксизмов ФП, оцененные по полному антиаритмическому эффекту за время стационарного лечения. Из 47 больных, получавших плацебо, ни у одного не наблюдалось полного отсутствия рецидивов аритмии.

Частичный антиаритмический эффект статистически значимо отличался от плацебо только у пропafenона (16,7% больных, $p = 0,009$).

При проведении профилактической антиаритмической терапии частых пароксизмов ФП мы также изучили эффективность (совокупность полного и частичного эффектов) комбинаций пропafenона с другими антиаритмическими препаратами (таблица 1). Как видно из табл. 1, при оценке результатов комбинированной антиаритмической терапии по сравнению значений СПАС на антиаритмиках и плацебо статистически достоверной оказалась эффективность сочетания половинной среднесуточной дозы пропafenона с амиодароном ($p = 0,035$), а также была выявлена чётко выраженная тенденция к возрастанию эффективности комбинации половинных среднесуточных доз пропafenона и верапамила. В то же время значение СПАС в группе, получавшей сочетание половинных доз пропafenона с пропранололом, не отличалось от значения СПАС на плацебо.

При подборе профилактической антиаритмической терапии наблюдалось небольшое количество аритмогенных и неаритмогенных побочных эффектов. Приём полной дозы пропafenона у 1 больного сопровождался головокружением, послужившим причиной отмены препарата. При приёме комбинации половинных доз пропafenона и верапамила серьёзных побочных эффектов не наблюдалось, лишь у 1 больного был прошедший со временем спазм аккомодации. Дополнительное назначение половинной дозы пропafenона к поддерживающей дозе амиодарона явилось причиной следующих клинически незначимых эффектов: у 1 больного была АВ I степени, у 3-х — бессимптомные паузы при спонтанном восстановлении синусового ритма до 2 сек и у 1-го — синоатриальная блокада II степени; при этом только у 1 больного терапия была пересмотрена — на одну треть уменьшена доза пропafenона. Серьёзные побочные эффекты достоверно чаще встречались только при приёме комбинации половинных среднесуточных доз пропafenона и пропранолола: в 2 случаях выраженная брадикардия и в 3 случаях артериальная гипотензия, потребовавшие отмены данного варианта лечения.

Через 3 месяца регулярного приёма препаратов статистически значимый полный антиаритмический эффект по сравнению с плацебо сохранялся в группе

Таблица 1

Эффективность различных вариантов комбинированной антиаритмической терапии в сравнении с плацебо у больных с частыми пароксизмами ФП по данным изменения средней продолжительности аритмии в сутки (СПАС)

№ группы	Препараты	Количество больных в группе	СПАС мин/сут, медиана	Интерквартильный диапазон	p
II	Плацебо	11	36,46	70,00	0,286
	Пропафенон1/2+пропранолол1/2	11	48,00	127,50	
III	Плацебо	10	93,17	317,70	0,059
	Пропафенон1/2+верапамил1/2	10	14,27	24,07	
IV	Плацебо	14	293,71	340,00	0,035
	Амиодарон+пропафенон1/2	14	27,39	82,50	

больных, принимавших пропафенон ($p=0,007$) и у больных, которые принимали комбинацию амиодарона с пропафеноном ($p=0,05$).

Выводы

1. Пропафенон является эффективным препаратом для профилактики частых рецидивов пароксизмальной формы фибрилляции предсердий у больных без ишемической болезни сердца, застойной сердечной недостаточности и выраженной гипертрофии миокарда.

2. У ряда больных с недостаточной эффективностью амиодарона для профилактики частых рецидивов фибрилляции предсердий результаты лечения могут достоверно улучшиться при дополнительном назначении половинной среднесуточной дозы пропафенона.

3. Комбинации половинной среднесуточной дозы пропафенона с половинными среднесуточными

дозами пропранолола или верапамила — в равной степени эффективные варианты профилактики частых пароксизмов фибрилляции предсердий с учётом полного антиаритмического эффекта. Выбор варианта терапии в данном случае определяется побочными эффектами и индивидуальной переносимостью.

4. Полный антиаритмический эффект пропафенона и комбинации амиодарона с половинной среднесуточной дозой пропафенона достоверно сохранялся на весь период наблюдения (три месяца).

5. Пропафенон, комбинации амиодарона с половинной среднесуточной дозой пропафенона и половинных среднесуточных доз пропафенона и верапамила хорошо переносятся в отличие от комбинации половинных среднесуточных доз пропафенона и пропранолола, почти в половине случаев требующей пересмотра терапии.

Литература

- ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary// Europ.Heart. J. 2006; 27: 1979-2030.
- Lau CP, Chow MS, Tse HF, Tang MO, Fan C. Control of paroxysmal atrial fibrillation recurrence using combined administration of propafenone and quinidine// Am J Cardiol 2000 Dec 15;86(12):1327-32.
- Sarkozy A, Dorian P. Advances in the acute pharmacologic management of cardiac arrhythmias// Curr Cardiol Rep 2003 Sep;5(5):387-94.
- Bunin Y., Anfalova L. Efficacy of propafenone as single oral loading dose in pharmacology converting recent-onset atrial fibrillation and atrial flutter// Europace (supplements) 2005; 7: 121 – 122.
- Naccarelli GV, Wolbrette DL, Khan M. et al. Old and new antiarrhythmic drugs for converting and maintaining sinus rhythm in atrial fibrillation: comparative efficacy and results of trials// Am J Cardiol 2003 Mar 20;91(6A):15D-26D.
- Boriani G, Martignani C, Biffi M. et al. Oral loading with propafenone for conversion of recent-onset atrial fibrillation: a review on in-hospital treatment// Drugs 2002;62(3):415-23.
- Hohnloser SH, Li YG., Bender B. et al. Pharmacological management of atrial fibrillation: an update// J Cardiovasc Pharmacol Ther 2000 Jan;5(1):11-6.
- Pacifico A, Henry PD. Class I or class III agents for atrial fibrillation: are asking the right question? //Pacing Clin Electrophysiol 2003 Jul;26(7 Pt 2):1613-9.
- Van Noord T, Van Gelder IC, Crijns HJ. et al. How to enhance acute outcome of electrical cardioversion by drug therapy: importance of immediate reinitiation of atrial fibrillation// J Cardiovasc Electrophysiol 2002 Aug;13(8):822-5
- Bellandi F, Simonetti I, Leoncini M. et al. Long-term efficacy and safety of propafenone and sotalol for the maintenance of sinus rhythm after conversion of recurrent symptomatic atrial fibrillation// Am J Cardiol 2001 Sep 15;88(6):640-5.
- Meinertz T., Lip GY., Lombardi F. Efficacy and safety of propafenone sustained release in the prophylaxis of symptomatic paroxysmal atrial fibrillation (The European Rythmol/Rytmonorm Atrial Fibrillation Trial [ERAFT] Study)// Am J Cardiol 2002 Dec 15;90(12):1300-6.
- Brembilla-Perrot B. Antiarrhythmic drugs in atrial fibrillation// Rev Prat 2002 Jun 15;52(12):1317-23.
- Lau CP., Chow MS., Tse HF, Tang MO, Fan C. Control of paroxysmal atrial fibrillation recurrence using combined administration of propafenone and quinidine// Am J Cardiol 2000 Dec 15;86(12): 1327-32.
- Tomcsanyi J, Somloi M. Patients admitted with atrial fibrillation to a regional hospital// Orv Hetil 2002 Sep 8;143(36):2073-6.
- Семькин В.Н., Бунин Ю.А., Федякина Л.Ф. Сравнительная эффективность комбинированной антиаритмической терапии пропафеноном, верапамилом и дилтиаземом пароксизмальной фибрилляции и трепетания предсердий. Материалы VII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». М. 2000. С 123-124.
- Asensio-Lafuente E., Alvarez-Mosquera JB, Lozano-Diaz JE. et al. Atrial fibrillation. New views on an old disease// Gac Med Mex 2001 Sep-Oct;137(5):445-58.

Поступила 27/10-2006