

ПРОпафенон при восстановлении и сохранении синусового ритма у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий. «ПРОМЕТЕЙ» – открытое мультицентровое исследование в РФ

И.Г. Фомина, А.И. Тарзиманова,
А.В. Ветлужский, А.А. Абрамова
Московская медицинская академия
им. И.М. Сеченова

И.В. Антонченко, Е.В. Борисова,
А. Захар, И.О. Курлов, С.В. Попов
НИИ кардиологии, Томский научный центр
Сибирского отделения РАМН

О.Л. Барбараш, С.А. Бернс,
Е.В. Горбунова, И.А. Кудрявцева,
О.М. Поликутина
Кемеровский кардиологический диспансер

В.А. Шульман, М.В. Маринина,
Г.В. Матюшин, Л.Е. Пичковская
Красноярская медицинская академия

Н.Н. Боровков, О.Е. Вилкова,
А.А. Востокова, Т.В. Королева,
К.В. Мазалов, Е.Б. Малышева,
Е.В. Советская
Нижегородская медицинская академия

В.В. Скибицкий, А.М. Крамская,
Е.А. Кудряшов, З.Т. Сокаева,
Н.А. Спиропулос
Кубанская государственная медицинская
академия, Краснодар

М.В. Архипов, Н.А. Лепехина
Уральская государственная медицинская
академия, Екатеринбург

В.П. Терентьев, М.М. Батюшин,
В.А. Нешин, А.Н. Соколова
Ростовский государственный медицинский
университет

О.Н. Миллер, З.Г. Бондарева,
Л.А. Пирогова
Новосибирская государственная
медицинская академия

Х.Х. Шугушев
Кабардино-Балкарский государственный
университет, Нальчик

Ю.М. Поздняков
Московский областной кардиологический
центр, Жуковский

Д.Л. Ильиных
Уральская Государственная медицинская
академия дополнительного образования,
Челябинск

Б.А. Татарский
НИИ Кардиологии им. В.А. Алмазова,
Санкт-Петербург

Ю.А. Бунин, Л.К. Анфалова
Российская медицинская академия
последипломного образования, Москва

ПРОпафенон при восстановлении и сохранении синусового ритма у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий. «ПРОМЕТЕЙ» – открытое мультицентровое исследование в РФ

И.Г. Фомина, А.И. Тарзиманова, А.В. Ветлужский и др.
Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова и др.

Цель. Изучить эффективность и безопасность пропафенона, принимаемого внутрь, при восстановлении и удержании синусового ритма у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий (ФП).

Материал и методы. В многоцентровое исследование было включено 503 пациента с персистирующей формой ФП в возрасте от 31 до 68 лет. Больные были рандомизированы в 2 группы. В I группу включены 285 больных, которым для купирования пароксизма ФП назначали пропафенон (Пропанорм, PRO.MED.CS Praha a.s., Чешская Республика) в дозе 600 мг внутрь. Во II группу включены 218 больных, которые использовали пропафенон для профилактики пароксизмов ФП в суточной дозе 450 мг. Эффективность поддерживающей антиаритмической терапии оценивалась через 1,3 и 9 месяцев от начала лечения при проведении суточного мониторирования ЭКГ.

Результаты. Пропафенон в дозе 600 мг однократно внутрь привел к восстановлению синусового ритма у 230 (81%) пациентов. Время восстановления синусового ритма составило в среднем 210 ± 50 мин. Купирующий эффект пропафенона в первые 4 часа от приема препарата наступил у 182 (64%) пациентов. Пропафенон в дозе 450 мг/сут позволил сохранить синусовый ритм через 1 месяц лечения у 161 больного (74%), через 3 месяца у 130 больных (60%) и через 9 месяцев у 98 больных (45%).

Эффект противорецидивной антиаритмической терапии в первые 3 месяца лечения пропанормом можно считать хорошим, а через 9 месяцев лечения удовлетворительным.

Заключение. У больных с персистирующей формой ФП пропафенон в дозе 600 мг внутрь однократно является эффективным методом восстановления синусового ритма, а его длительное применение в дозе 450 мг/сут является эффективным и безопасным методом сохранения синусового ритма.

Ключевые слова: пропафенон, фибрилляция предсердий, антиаритмическая терапия
РФК 2006; 1: 37–40

PROpafenone for sinus rhythm recovery and support in patients with pErsisTent form of auricular fibrillation. "PROMETHEUS" – opened multicenter study in Russian Federation.

I.G. Fomina, A.I. Tarzimanova, A. V. Vetluzsky et al.

Moscow medical academy named after Setchenov I.M. et al.

Aim. To study efficiency and safety of propafenone internally used for recovery and support of sinus rhythm in patients with the persistent form of auricular fibrillation (AF).

Material and methods. 503 patients with the persistent form of AF, aged 31-68 years were included into multicenter study. Patients were randomized into 2 groups. First group included 285 patients, who were prescribed propafenone (Propanorm, PRO.MED.CS Praha a.s., Czech Republic) in a single per oral dose of 600 mg for AF paroxysm relief. Second group included 218 patients, who took propafenone for AF paroxysm prevention in daily dose of 450 mg. Efficiency of sustaining antiarrhythmic therapy was assessed in 1, 3 and 9 months after the treatment started by carrying out daily monitoring of EKG.

Results. Propafenone in a single per oral dose of 600 mg led to sinus rhythm recovery in 230 (81%) patients. Average time for sinus rhythm recovery made up 210 ± 50 minutes. Relief, caused by propafenone within 4 hours after taking the drug, was observed in 182 (64%) patients.

Propafenone in dose of 450 mg daily lets keep sinus rhythm after 1 month of treatment in 161 patients (74%), after 3 months – in 130 patients (60%) and after 9 months – in 98 patients (45%).

Effect of preventive antiarrhythmic therapy within first 3 months of treatment with propafenone can be regarded good, and within 9 months – satisfactory.

Conclusion. Propafenone in per oral single dose of 600 mg is an efficient method of sinus rhythm recovery in patients with the persistent form of AF, and its long-term usage in dose 450 mg daily is an efficient and safe method of sinus rhythm support.

Key words: propafenone, auricular fibrillation, antiarrhythmic therapy

Rational Pharmacother. Card. 2006; 1:37–40

Фибрилляция предсердий (ФП) – одно из наиболее распространенных нарушений сердечного ритма, появление которого ведет к ухудшению качества жизни, увеличению заболеваемости и росту госпитализаций больных [7]. Смертность среди пациентов с ФП в 2 раза выше, чем у больных с синусовым ритмом, что связано с увеличением числа тромбоэмболических осложнений и прогрессированием хронической сердечной недостаточности (ХСН) [6].

Персистирующая форма встречается примерно в 40% всех случаев ФП. Купирование пароксизма ФП в первые сутки значительно уменьшает риск тромбоэмболических осложнений, электрофизиологическое и структурное ремоделирование предсердий. Сохранение синусового ритма у пациентов с персистирующей формой ФП препятствует прогрессированию хронической сердечной недостаточности и уменьшает риск развития тромбоэмболических осложнений [7]. Несмотря на широкий спектр антиаритмических препаратов, используемых для купирования и профилактики пароксизмов ФП, эффективность проводимой терапии остается достаточно низкой и ограничивается ее проаритмическим действием.

Результаты последних исследований показали высокую эффективность пропafenона при восстановлении и удержании синусового ритма у пациентов с персистирующей формой ФП [6]. Пропафенон является уникальным препаратом, так как сочетает в себе, помимо свойств препаратов IC класса еще и свойства антиаритмических средств II, III, IV классов [4]. Фармакокинетика пропafenона позволяет назначать препарат внутрь в виде нагрузочной дозы [5], однако имеется лишь небольшой клинический опыт его применения в лечении ФП.

Цель настоящего исследования состояла в изучении эффективности и безопасности перорального приема пропafenона при восстановлении и удержании синусового ритма у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий.

Материалы и методы

В исследование были включены 503 пациента с персистирующей формой ФП в возрасте от 31 года до 68 лет (в среднем $57,1 \pm 2,5$ лет) из 14 регионов РФ [1-5]. Больные случайным образом были разделены на 2 группы.

I группу составили 285 пациентов в возрасте от 31 до 62 лет (средний возраст $57,6 \pm 2,8$ лет), которым для купирования пароксизма ФП назначали пропafenон (пропанорм, фармацевтической компании PROMED, CS Praha a.s.) в дозе 600 мг внутрь.

Во II группу вошли 218 пациентов в возрасте от 39 до 68 лет (средний возраст $56,4 \pm 4,2$ лет), которые использовали пропafenон для профилактики пароксизмов ФП в суточной дозе 450 мг. Эффективность поддерживающей антиаритмической терапии оценивали через 1, 3 и 9 мес от начала лечения при проведении суточного мониторирования ЭКГ.

Критериями включения в исследование было наличие документированного пароксизма ФП продолжительностью не более 48 ч, подтвержденного при электрокардиографическом исследовании или холтеровском мониторировании ЭКГ по Холтеру и добровольное согласие пациента на участие в исследовании.

Большинство пациентов, включенных в исследование, страдали ишемической болезнью сердца (ИБС) или артериальной гипертензией. ИБС была диагностирована у 159 (56%) пациентов I группы и

Таблица. Клиническая характеристика больных

Показатель	I группа	II группа
Возраст, лет	57,6±2,8	56,4±4,2
мужчины	120 (42%)	102 (47%)
женщины	165 (58%)	116 (53%)
Длительность ФП, годы	5,55±3,5	3,45±1,5
Частота возникновения пароксизмов, приступы/месяц	2,7±2,0	1,7±0,8
Продолжительность последнего пароксизма, ч	22±12	18±10
ИБС	159 (56%)	32 (15%)
Артериальная гипертензия	88 (31%)	71 (33%)
Идиопатическая форма ФП	33 (11%)	80 (37%)
Дилатационная кардиомиопатия	5 (2%)	35 (15%)

32 (15%) больных II группы, артериальная гипертензия у 88 (31%) и 71 (33%) больного соответственно, идиопатическая форма ФП обнаружена у 33 (11%) пациентов I группы и 80 (37%) пациентов II группы (см. таблицу).

Как видно из таблицы, большинство пациентов, включенных в исследование, не имели длительного аритмического анамнеза и продолжительность последнего пароксизма ФП не превышала 48 ч.

Критериями исключения были синдром слабости синусового узла; атриовентрикулярная блокада I-III степени; врожденный или приобретенный синдром удлиненного интервала QT, Вольфа-Паркинсона-Уайта, Бругады; наличие декомпенсированной сердечной недостаточности IIБ-III стадии по классификации Стражеско-Василенко, IV функционального класса по классификации NYHA; инфекционный эндокардит, перикардиты или миокардиты; ревматические и врожденные пороки сердца, острый инфаркт миокарда, хронические обструктивные заболевания легких, нарушения функции щитовидной железы, выраженная патология почек, печени; заболевания крови и онкологическая патология.

Всем больным проводили клиническое и лабораторно-инструментальное обследование. Общее клиническое обследование пациентов включало изучение жалоб, анамнеза, выявление факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, оценку объективного статуса больного, проведение лабораторных методов обследования. Больным проводили стандартное ЭКГ – исследование в 12 отведениях, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, эхокар-

диографию.

Статистическую обработку результатов проводили на персональном компьютере с помощью программы Statistica 6.0 с использованием стандартных статистических методов. Цифровые результаты описывали с помощью $M \pm \sigma$. Статистический анализ проводили с использованием критерия Стьюдента. Достоверными считали результаты при $p < 0,05$.

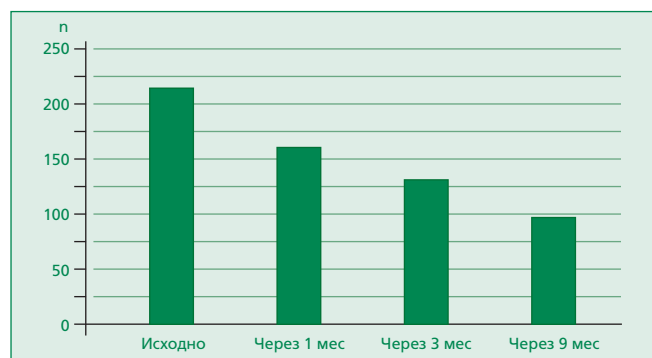
Результаты и обсуждение

При пероральном приеме нагрузочной дозы 600 мг пропafenона синусовый ритм был восстановлен у 230 (81%) пациентов. Время восстановления составило в среднем 210 ± 50 мин. Купирующий эффект пропafenона в первые 4 ч от приема препарата наступил у 182 (64%) пациентов. Эффективность пропafenона для купирования пароксизма ФП определяется давностью возникшего эпизода аритмии. При продолжительности пароксизма ФП более 48 ч, значительно снижается и эффективность проводимой антиаритмической терапии [10].

Высокая эффективность препарата в первые часы соответствует его фармакокинетике при приеме внутрь. Пропafenон быстро и полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте в течение 2 часов и его концентрация в плазме крови достигает максимума [7].

Полученные данные подтверждают результаты предшествующих исследований по антиаритмической активности пропafenона. В работе В. Boriari и соавт. (1997) эффективность перорального приема пропafenона для купирования пароксизма ФП составила 76% [9]. По данным Г. Сарисси и соавт. (1999), применение внутрь пропafenона в дозе 600 мг восстанавливало синусовый ритм у 72% больных с рецидивирующей формой ФП [10].

Таким образом, назначение пропafenона в дозе 600 мг внутрь является эффективным методом восстановления синусового ритма у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий.



Количество больных (n) с персистирующей формой ФП, сохранивших синусовый ритм на фоне лечения пропafenоном в суточной дозе 450 мг

Результаты профилактической терапии были оценены нами при лечении больных II группы. Синусовый ритм через 1 мес лечения пропafenоном в суточной дозе 450 мг сохранился у 161 (74%), через 3 мес антиаритмической терапии – у 130 (60%), через 9 мес – у 98 (45%) пациентов (см. рисунок).

Эффект противорецидивной антиаритмической терапии в первые 3 мес лечения пропafenоном можно считать хорошим, а через 9 мес – удовлетворительным. Результаты исследования показали некоторое снижение эффективности пропafenона при длительном приеме.

Полученные данные подтверждают результаты других исследований антиаритмической активности пропafenона при длительном профилактическом приеме. Так, A. Dogan и соавт. (2004) сообщили об эффективности длительного профилактического лечения пропafenоном в течение 15 мес наблюдения у 61% больных в сравнении с 45% в группе плацебо [6]. G.E. Kochiadakis и соавт. (2004) сравнили эффективность и безопасность низких доз пропafenона и амиодарона в поддержании синусового ритма [8]. Рецидив ФП был зарегистрирован в среднем через 9,8 мес у 34,7% больных, получавших амиодарон, в сравнении с 44,6% пациентов, получавших пропafenон. Однако полное исчезновение или значительное урежение числа эпизодов ФП наблюдалось при лечении пропafenоном от 8 до 30 мес в 38-80% случаев.

Таким образом, длительное применение пропafenона в суточной дозе 450 мг является эффективным и безопасным методом сохранения синусового ритма у больных с персистирующей формой ФП.

Литература

1. Боровков Н.Н., Мазалков К.В., Советская Е.В., Востокова А.А., Малышева Е.Б., Королева Т.В., Вилкова О.Е. Эффективность пропafenона в купировании пароксизмов фибрилляции предсердий. // Российский кардиологический журнал, 2003, №5 (43), стр. 65-67.
2. Захар А., Антонченко И.В., Борисова Е.В., Попов С.В., Курлов И.О. Клиническая эффективность и безопасность купирования пароксизмов фибрилляции предсердий пропafenоном. // Российский кардиологический журнал, 2003, №4, стр. 59-62.
3. Миллер О.Н., Бондарева З.Г., Пирогова Л.А. Пропафенон в профилактике пароксизмов фибрилляции предсердий у больных с некоронарогенными заболеваниями миокарда. // Российский кардиологический журнал, 2002, №3 (35), стр. 41-45.
4. Татарский Б.А. Протекторный эффект пропafenона при пароксизмальных реципрокных атриовентрикулярных тахикардиях. // Российский кардиологический журнал, 2004, №1 (45), стр. 45-53.
5. Скибицкий В.В., Кудряшов Е.А., Спиropулос Н.А. Изучение эффективности пропafenона при пароксизмальной фибрилляции предсердий. // Российский кардиологический журнал, 2004, №6, стр. 68-70.
6. Dogan A, Ergene O, Nazli C. 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 Jun; 59(3), p.255-261.
7. Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, Cannom DS, Crijns HJ, Frye RL, Halperin JL, Kay GN, Klein WW, Levy S, McNamara RL, Prystowsky EN, Wann LS, Wyse DG. 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). Eur Heart J 2001; 22:1852-1923
8. 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, Feb, vol 125(2), p.377-383.
9. Boriani G, Biffi M., Capucci A. 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.
10. Capucci A, Villiani G., Aschieri D. Safety of oral propafenone in the conversion of recent-onset atrial fibrillation to sinus rhythm: a prospective parallel placebo – controlled multicentred study. // Int. J. Cardiol., 1999; 68: 187-196.