

## Пропафенон при восстановлении синусового ритма у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий. «ПРОМЕТЕЙ» – открытое, мультицентровое, пилотное исследование в Российской Федерации (часть II)

И.Г. Фомина, А.И. Тарзиманова, А.В. Ветлужский, А.А. Абрамова с участием \*

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова. Москва, Россия

## Propafenone in restoring sinus rhythm among patients with persistent atrial fibrillation. PROMETEY – an open, multicenter, pilot study performed in the Russian Federation (part II).

I.G. Fomina, A.I. Tarzimanova, A.V. Vetluzhsky, A.A. Abramova, and... \*

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy, Moscow, Russia

**Цель.** Изучить эффективность и безопасность перорального приема пропафенона в суточной дозе 450 мг для поддержания синусового ритма у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий (ФП).

**Материал и методы.** В исследование были включены 200 пациентов с персистирующей формой ФП в возрасте 39–68 лет (средний возраст  $56,4 \pm 4,2$ ) из 10 различных регионов РФ. В течение 9 месяцев для профилактики пароксизмов ФП все пациенты получали пропафенон (Пропанорм®) в дозе 450 мг/сут. *per os*, разделенной на три приема.

**Результаты.** Синусовый ритм через 1 месяц лечения сохранился у 148 (74%), через 3 месяца – у 122 (61%), через 9 месяцев – у 90 (45%) пациентов. Высокая эффективность пропафенона сочеталась с его хорошей переносимостью; при длительном приеме в течение 9 месяцев лечения у 8 (4%) пациентов возникли диспепсические явления, которые прошли самостоятельно и не потребовали отмены препарата. Аритмогенное действие препарата отсутствовало. У 7 (3,5%) больных при лечении пропафенонем наблюдалось удлинение интервала PQ на 18% от исходного, не превышая нормальных значений. Умеренное расширение комплекса QT на 28% от исходного, не перекрывая значение 460 мс, наблюдалось у 8 (4%) пациентов, леченных пропафенонем, что не потребовало отмены лекарства.

**Заключение.** По данным открытого, мультицентрового исследования «ПРОМЕТЕЙ» пропафенон в дозе 450 мг/сут. *per os* является эффективным и безопасным препаратом для сохранения синусового ритма у больных с персистирующей формой ФП. У больных с нормальной фракцией выброса левого желудочка лечение пропафенонем для профилактики пароксизмов ФП не ухудшает показатели инотропной функции миокарда.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, пропафенон, поддержание синусового ритма, мультицентровое исследование.

**Aim.** To study efficacy and safety of propafenone (450 mg/d *per os*) in maintaining sinus rhythm among patients with persistent atrial fibrillation (AF).

**Material and methods.** The study included 200 patients with persistent AF, aged 39–68 (mean age  $56.4 \pm 4.2$  years), from 10 Russian regions. For AF paroxysm prevention, all patients received propafenone (Propanorm, 450 mg *per os*, 3 times per day) for 9 months.

**Results.** Propafenone (450 mg/d) restored sinus rhythm in 148 patients (74%) after one month of treatment, in 122 (61%) after 3 months, and in 90 (45%) after 9 months. Propafenone was effective and well tolerated: during 9-month therapy, only 8 patients (4%) complained of dyspepsia, which regressed without additional therapy or treatment discontinuation. Arrhythmogenic effects of propafenone were not registered. In 7 patients (3.5%), PQ interval increased significantly, by 18% comparing to baseline, but the parameter stayed in the normal range. Moderate increase of QT interval (+28%), without being over 460 ms, was observed in 8 patients (4%), and did not require therapy discontinuation.

**Conclusion.** According to the results of open, multi-center study “PROMETEY”, propafenone (450 mg/d *per os*) was effective and safe for maintaining sinus rhythm in patients with persistent AF. In patients with normal left ventricular ejection fraction, propafenone did not affect inotropic myocardial function.

**Key words:** Atrial fibrillation, propafenone, sinus rhythm maintenance, multicenter study.

© Коллектив авторов, 2005  
Тел.: (095) 245-45-32

Фибрилляция предсердий (ФП) – одно из наиболее распространенных нарушений сердечного ритма. Наличие у больных ФП ассоциируется с приблизительно двукратным увеличением смертности, в значительной степени обусловленной развитием инсульта и прогрессированием хронической сердечной недостаточности (ХСН). В связи с этим лечение ФП является актуальной задачей. У большинства пациентов пароксизмы ФП снижают толерантность к физической нагрузке и существенно ухудшают качество жизни [7].

Персистирующая форма встречается примерно в 40% всех случаев ФП [4]. Сохранение синусового ритма у пациентов с персистирующей формой ФП препятствует прогрессированию ХСН и уменьшает риск развития тромбоэмболических осложнений. Однако эффективность профилактической антиаритмической терапии у больных с персистирующей формой ФП остается достаточно низкой и связана с большим количеством проаритмического действия препаратов. Выбор антиаритмического препарата для профилактики рецидивов ФП базируется на тщательной и индивидуальной оценке факторов риска [3].

Результаты последних исследований показали высокую эффективность пропафенона при восстановлении и удержании синусового ритма у пациентов с персистирующей формой ФП [1,2]. Пропафенон относится к IC классу антиаритмических препаратов и обладает свойствами  $\beta$ -адреноблокатора и антагониста кальция [3].

Большинство проведенных исследований посвящено оценке купирующего эффекта пропафенона при наджелудочковых тахикардиях, в т.ч. при назначении нагрузочных доз, тогда как противорецидивное действие препарата у пациентов с персистирующей формой ФП изучалось лишь в единичных работах с участием небольшого количества больных. Цель настоящего исследования – изучить эффективность и безопасность перорального приема пропафенона в суточной дозе 450 мг для поддержания синусового ритма у больных с персистирующей формой ФП.

## Материал и методы

В исследование «ПРОМЕТЕЙ» (ПРОпафенон при восстановлении синусового ритма у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий) были включены 200 пациентов с персистирующей формой ФП в возрасте 39-68 лет (средний возраст  $56,4 \pm 4,2$ ) из 10 различных регионов РФ [1-5]. В течение 9 месяцев для профилак-

ки пароксизмов ФП все пациенты получали пропафенон (Пропанорм<sup>®</sup>, ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о., Чешская республика) в дозе 450 мг/сут. per os, разделенной на три приема.

Критериями включения пациентов в исследование были наличие документированного пароксизма ФП продолжительностью не более 48 часов, подтвержденного при электрокардиографии (ЭКГ) или мониторинге ЭКГ по Холтеру, и добровольное согласие пациента на участие в исследовании.

Большинство пациентов, включенных в исследование, до назначения пропафенона получали широкий спектр антиаритмических препаратов, в т.ч. 57 (28,5%) больным назначался кордарон в поддерживающей дозе 400 мг/сут., 48 (24%) пациентов для профилактики пароксизмов ФП лечились  $\beta$ -адреноблокаторами, 22 (11%) – верапамилом, 18 (9%) – соталолом, 10 (5%) пациентов принимали этазин. Все антиаритмические препараты до назначения пропафенона были отменены в связи с их неэффективностью. Частота возникновения пароксизмов ФП составляла от 1 до 8 эпизодов аритмии в течение месяца, длительность существования персистирующей формы ФП – от 6 месяцев до 5 лет (в среднем  $3,45 \pm 1,5$  лет). Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1.

Таблица 1

Клиническая характеристика больных

Клиническая характеристика больных	
Средний возраст, лет	56,4 $\pm$ 4,2
Мужчины	93 (47%)
Женщины	107 (53%)
Частота возникновения пароксизмов ФП, приступы/месяц	1,7 $\pm$ 0,8
Длительность существования ФП, годы	3,45 $\pm$ 1,5
Идиопатическая форма ФП	64 (32%)
ИБС	56 (28%)
АГ	46 (23%)
Алкогольная кардиомиопатия	30 (15%)
ГКМП	4 (2%)

Основными причинами аритмии были ишемическая болезнь сердца (ИБС) и артериальная гипертензия (АГ); идиопатическая форма ФП была диагностирована у 64 (32%) пациентов. У 30 (15%) больных с алкогольной кардиомиопатией были четкие клинические признаки сформировавшейся алкогольной болезни, большинство из них неоднократно проходили лечение по поводу алкоголизма в наркологических лечебных учреждениях. Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) была причиной появления ФП лишь у 4 (2%) пациентов.

Критериями исключения пациентов из исследования служили: синдром слабости синусового узла; атрио-вентрикулярная (АВ) блокада I-III степеней; врожденный или приобретенный синдром удлиненного интервала QT, Вольфа-Паркинсона-Уайта, Бругады; острый инфаркт миокарда, инфекционный эндокардит, перикардиты или миокардиты; ревматические и врожденные пороки сердца; декомпенсированная СН IIБ-III стадий по классификации Н.Д.Стражеско-В.Х.Василенко, IV функционального класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА); хронические обструктивные заболевания легких; любые нарушения функции щитовидной железы; выраженная патология почек, печени; заболевания крови и онкологическая патология.

Эффективность противорецидивной терапии оценивалась через 1, 3 и 9 месяцев от начала приема препарата при проведении суточного мониторирования (СМ) ЭКГ. В период лечения пациенты вели дневник, в котором отмечали жалобы, частоту пульса и артериальное давление. Каждые 14 дней больные проходили общее клиническое обследование, которое включало сбор жалоб, оценку объективного статуса больного и стандартную ЭКГ 12 отведений. При возникновении эпизода ФП лечение пропafenоном отменялось и больные из исследования исключались.

Статистическая обработка полученных результатов выполнена на персональном компьютере с помощью программы Statistica 6.0 с использованием стандартных статистических методов обработки информации. Цифровые результаты описывались с помощью средней арифметической  $M$  и ее среднеквадратического отклонения  $\pm \sigma$ . При статистическом анализе использовали критерий Стьюдента. Достоверными считали результаты исследований при вероятности ошибки  $p < 0,05$ , что соответствует критериям, принятым в медико-биологических исследованиях.

### Результаты и обсуждение

Синусовый ритм через 1 месяц лечения пропafenоном в дозе 450 мг/сут. сохранился у 148 (74%), через 3 месяца антиаритмической терапии у 122 (61%), через 9 месяцев у 90 (45%) пациентов, что представлено на рисунке 1.

Эффект противорецидивной антиаритмической терапии в первые 3 месяца лечения Пропанормом® можно считать хорошим, а через 9 месяцев — удовлетворительным. Результаты исследования показали некоторое снижение эффективности пропafenона при длительном приеме.

Полученные данные подтверждают результаты предшествующих исследований по антиаритмической активности пропafenона при длительном профилактическом приеме. В 2004г появилось сообщение об эффективности длительного профилактического лечения пропafenоном в течение 15 месяцев наблюдения у 61% больных в сравнении с 45% в группе плацебо [6]. При сравнении эффективности и безопасности низких доз пропafenона и амиодарона в поддержании синусового ритма рецидив ФП был зарегистрирован в среднем через 9,8 месяцев у 34,7% больных, получавших амиодарон, в сравнении с 44,6% пациентов, лечившихся пропafenоном. Однако полное исчезновение или значительное уменьшение числа эпизодов ФП наблюдалось при лечении пропafenоном от 8 до 30 месяцев в 38-80% случаев [8].

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

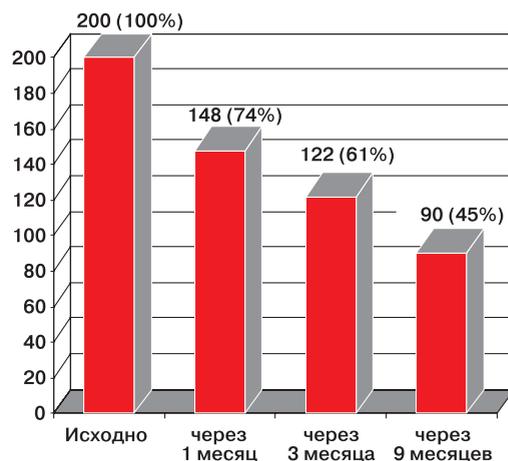


Рис. 1 Сохранение синусового ритма у больных с персистирующей формой ФП на фоне лечения пропafenоном в дозе 450 мг/сут.

Пропafenон, как и другие антиаритмические препараты IC класса, оказывает отрицательное инотропное действие, поэтому одним из противопоказаний к его назначению является декомпенсированная СН IIБ-III стадий [3]. Для оценки изменений сократительной функции миокарда на фоне терапии пропafenоном были проанализированы показатели эхокардиографии (ЭхоКГ) через 3 месяца лечения, что представлено в таблице 2.

Размеры левого предсердия (ЛП) и левого желудочка (ЛЖ) до начала терапии пропafenоном находились в пределах нормальных значений. Фракция выброса (ФВ) ЛЖ у всех пациентов, включенных в исследование, превышала 40% и составила в среднем  $61,2 \pm 4,5\%$ . Через 3 месяца лечения пропafenоном показатели инотропной функции миокарда достоверно не изменились. Размеры ЛП и ЛЖ находились в пределах нормальных значений, ФВ ЛЖ оставалась высокой.

Таким образом, у больных с ФВ ЛЖ  $< 40\%$  терапия пропafenоном в дозе 450 мг/сут. не оказывает отрицательного инотропного эффекта на миокард.

Полученные данные согласуются с результатами других клинических исследований, изучавших влияние пропafenона на инотропную функцию миокарда. Частота развития недостаточности кровообращения при лечении пропafenоном варьирует от 5% до 9% и зависит от состояния сократительной функции ЛЖ [9]. СН развивается у больных с выраженной систолической дисфункцией и ФВ ЛЖ 30-40%. У пациентов с нормальной ФВ ЛЖ назначение

пропафенона в дозе 450 мг/сут. не оказывает отрицательного инотропного действия [9].

**Таблица 2**

Динамика показателей ЭхоКГ у больных с персистирующей формой ФП через 3 месяца лечения пропафеноном

Показатель	Исходно (n=200)	Через 3 месяца лечения (n=148)
ЛП, мм	36,1±3,1	36,5±3,7
Конечно-диастолический размер ЛЖ, мм	49,6±3,2	51,1±3,4
Конечно-систолический размер ЛЖ, мм	33,4±3,1	35,1±2,9
ФВЛЖ, %	61,2±4,5	60,6±4,6

Одним из важных аспектов антиаритмической терапии является ее безопасность. В настоящем исследовании высокая эффективность пропафенона сочеталась с его хорошей переносимостью. В течение 9 месяцев лечения у 8 (4%) пациентов возникли диспепсические явления, которые проходили самостоятельно и не требовали отмены препарата. Аритмогенное действие препарата зарегистрировано не было.

## Литература

1. Боровков Н.Н., Мазалков К.В., Советская Е.В. и др. Эффективность пропафенона в купировании пароксизмов фибрилляции предсердий. РЖ 2003; 5(43): 65-7.
2. Захар А., Антонченко И.В., Борисова Е.В. и др. Клиническая эффективность и безопасность купирования пароксизмов фибрилляции предсердий пропафеноном. РЖ 2003; 4: 59-62.
3. Миллер О.Н., Бондарева З.Г., Пирогова Л.А. Пропафенон в профилактике пароксизмов фибрилляции предсердий у больных с некоронарогенными заболеваниями миокарда. РЖ 2002; 3(35): 41-5.
4. Татарский Б.А. Протекторный эффект пропафенона при пароксизмальных реципрокных атриовентрикулярных тахикардиях. РЖ 2004; 1(45): 45-53.
5. Скибицкий В.В., Кудряшов Е.А., Спиropулос Н.А. Изучение эффективности пропафенона при пароксизмальной фибрилляции предсердий. РЖ 2004; 6: 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; 59(3): 255-61.

У 7 (3,5%) больных при лечении пропафеноном наблюдалось удлинение интервала PQ на 18% от исходного, не превышая нормальных значений. Умеренное расширение комплекса QT на 28% от исходного, не превышающее значение 460 мс, наблюдалось у 8 (4%) пациентов, леченных пропафеноном, что не требовало отмены лекарства.

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

## Выводы

По результатам открытого, мультицентрового исследования «ПРОМЕТЕЙ» ИБС является причиной развития персистирующей формы ФП у 28%, АГ — у 23% больных, а идиопатическая форма ФП диагностирована у 32% пациентов.

Пропафенон в дозе 450 мг/сут. per os является эффективным и безопасным методом сохранения синусового ритма у больных с персистирующей формой ФП.

У больных с нормальной ФВ ЛЖ лечение пропафеноном для профилактики пароксизмов ФП не ухудшает показатели инотропной функции миокарда.

Поступила 29/08-2005

\* И.В. Антонченко, Е.В. Борисова, А. Захар, И.О. Курлов, С.В. Попов (НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН, Томск); О.Л. Барбараш, С.А. Бернс, Е.В. Горбунова, И.А. Кудрявцева, О.М. Поликутина (Кемеровский кардиологический диспансер, Кемерово); В.А. Шульман, М.В. Маринина, Г.В. Матюшин, Л.Е. Пичковская (Красноярская медицинская академия, Красноярск); Н.Н. Боровков, О.Е. Вилкова, А.А. Востокова, Т.В. Королева, К.В. Мазалов, Е.Б. Малышева, Е.В. Советская (Нижегородская медицинская академия, Нижний Новгород); В.В. Скибицкий, А.М. Крамская, Е.А. Кудряшов, З.Т. Сокаева, Н.А. Спиropулос (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, Ростов-на-Дону); О.Н. Миллер, З.Г. Бондарева, Л.А. Пирогова (Новосибирская государственная медицинская академия, Новосибирск); Х.Х. Шугушев (Кабардино-Балкарский государственный университет, Нальчик)