

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОПАФЕНОНА ПРИ ПЕРОРАЛЬНОМ КУПИРОВАНИИ ПАРОКСИЗМОВ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ. ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ \*

Бунин Ю.А., Анфалова Л.К.

Российская медицинская академия последипломного образования, Москва.

### Резюме

В плацебо-контролируемом исследовании оценивалась эффективность и безопасность пропafenона с целью медикаментозной кардиоверсии пароксизмов фибрилляции (ФП). В исследование включено 50 больных в возрасте от 28 до 69 лет (средний возраст -  $53,9 \pm 9,7$  года) с пароксизмами ФП продолжительностью менее 48 часов. Методом случайной выборки больным однократно давали 600 мг пропafenона или плацебо перорально. Через 8 часов наблюдения восстановление синусового ритма в группе пропafenона было достоверно выше, чем в группе плацебо (85,7 % и 33,3 % соответственно,  $p=0,001$ ). Время восстановления синусового ритма было, в среднем,  $2,5 \pm 1,9$  часа в группе пропafenона и  $3,8 \pm 1,5$  часа в группе плацебо.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, кардиоверсия, пропafenон.

Фибрилляция предсердий - наиболее часто встречаемая в клинической практике тахикардия, распространённость которой в общей популяции составляет 0,3 – 0,4% [3,4,5,12]. Частота выявления ФП увеличивается с возрастом: среди людей 50-59 лет она составляет менее 1%, а старше 80 лет – более 6% [5, 10, 19].

ФП чаще возникает при различных сердечно-сосудистых заболеваниях, которые включают ишемическую болезнь сердца, артериальную гипертензию, пороки митрального клапана, дефект межпредсердной перегородки, гипертрофическую и дилатационную кардиомиопатию и др. Кроме того, ФП развивается при тиреотоксикозе, хронических обструктивных заболеваниях лёгких, тромбоэмболии легочной артерии, злоупотреблении алкоголем.

Наиболее эффективный и быстрый способ восстановить синусовый ритм – электрическая кардиоверсия, которая успешна приблизительно в 90% случаев. Но её недостаток заключается в необходимости применения анестезии и развитии иногда таких тяжелых осложнений, как фибрилляция желудочков и острая левожелудочковая недостаточность [11, 18]. Фармакологическая кардиоверсия хотя менее эффективна (60-80%), но проста в выполнении и не требует специальных условий для проведения. Однако, при её применении возможно развитие побочных эффектов, связанных с действием препарата [1].

Среди антиаритмических препаратов большой популярностью для восстановления синусового ритма у больных с ФП пользуется пропafenон, благодаря его эффективности и хорошей переносимости. Пропafenон – антиаритмический препарат IC класса, обладающий умеренно выраженными бета - блокирующими и кальций - блокирующими свойствами [3]. При при-

менении пропafenона происходит удлинение интервала P-Q и интервалов AH и HV, а также расширение комплекса QRS. Препарат удлиняет эффективный рефрактерный период предсердий, атриовентрикулярного узла, дополнительных путей предсердно-желудочкового проведения, и в меньшей степени - желудочков. Не наблюдается каких-либо значимых изменений интервала Q-T [8, 9, 12, 16]. В то же время, остаётся недостаточно изученным вопрос о соотношении эффективности и безопасности пропafenона при пероральном купировании пароксизмов ФП.

Цель нашего исследования - оценить достоверность купирующей эффективности однократным пероральным приемом 600 мг пропafenона (Пропа-норм, "PRO.MED.CS Praha a.s.") пароксизмов ФП в сравнении с плацебо и провести анализ его побочных эффектов.

### Материал и методы

В исследование были включены 50 больных в возрасте от 28 до 69 лет (средний возраст -  $53,9 \pm 9,7$  года) с пароксизмами ФП продолжительностью не более 48 часов. Среди них 17 женщин (34%) и 33 мужчин (66%). Группа пропafenона включала 35 больных, а группа плацебо – 15.

Критерии исключения: сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, синдром слабости синусового узла и синусовая брадикардия с ЧСС менее 55 уд/мин, атриовентрикулярная блокада II – III степени, блокада ветвей пучка Гиса, синдром WPW, артериальная гипотензия с систолическим давлением < 100 мм рт. ст., нарушение функции печени и почек, выраженные обструктивные заболевания лёгких. Применение антиаритмических препаратов в предшествующие 8 часов или их длительный профи-

\* Основные результаты работы доложены на EUROPACE 2005 в Праге (26 - 29 июня 2005).

Таблица 1

**Клиническая характеристика больных**

Показатели	Пропафенон ФП (n = 35)	Плацебо (n = 15)	p
Возраст	54,0±9,7	51,7±6,5	0,35
Пол ж/м	12/23	4/16	0,45
Длительность аритмии	5,3±5,1	4,5±4,9	0,57
ЧСС сред (уд/мин)	121,0±29,4	117,4±31,6	0,67
АГ	22 (62,8%)	12 (60%)	1,0
Порок сердца	-	1 (5%)	0,36
Дилатационная кардиомиопатия	1 (2,9%)	-	0,99
Диффузно - токсический зоб, эутиреоз.	1 (2,9%)	1 (5%)	0,96
Идиопатическая форма аритмии	11 (31,4%)	6 (30%)	0,98

**Примечание:** p - достоверность различий показателей между больными в группе пропафенона и плацебо.

Таблица 2

**Основные эхокардиографические показатели обследованных больных.**

ЭхоКГ показатели	Пропафенон ФП (n = 35)	Плацебо (n=15)	p
Размер ЛП (мм)	37,7±4,1	36,7±5,2	0,43
КДР (мм)	50,6±4,4	51,1±4,3	0,87
КСР (мм)	32,9±2,7	33,8±2,3	0,22
ФВ (%)	60,5±5,7	60,1±5,4	0,80
ТМЖП (мм)	11,4±1,4	11,1±1,7	0,46

**Примечание:** p - достоверность различий показателей между больными в группе пропафенона и плацебо; ЛП - передне-задний размер левого предсердия; КДР - конечный диастолический размер левого желудочка; КСР - конечный систолический размер левого желудочка; ФВ - фракция выброса, ТМЖП - толщина межжелудочковой перегородки.

лактический приём являлись также поводом для исключения из исследования.

Больным методом случайной выборки однократно давали 600 мг пропафенона или плацебо перорально. Таблетки плацебо по внешнему виду и упаковке не отличались от истинного пропафенона. ЭКГ регистрировали до приёма препарата, через 2, 4 и 8 часов после его назначения, большинству больных проводили мониторинг ЭКГ по Холтеру. Клиническая характеристика и основные эхокардиографические показатели больных представлена в табл. 1 и 2.

Приступы аритмии сопровождались в большинстве случаев ощущением сердцебиения, одышкой, слабостью, дискомфортом в грудной клетке. Больные группы пропафенона достоверно не отличались по клиническим характеристикам от группы плацебо: по возрасту, полу, длительности аритмического анамнеза, ЧСС.

Группы больных были сопоставимы по структуре заболеваний, среди которых преобладала артериальная гипертензия. У части больных не выявлено заболеваний сердечно-сосудистой системы, лёгких и эндокринной патологии, поэтому такая форма аритмии была отнесена к идиопатической. Один больной с диффузно-токсическим зобом II степени в стадии эутиреоза (подтверждено лабораторными методами диагностики) при первом пароксизме фибрилляции предсердий получил плацебо, при этом эффект был отмечен через 7,5 часов. При повторных приступах он

принимал 600 мг пропафенона и синусовый ритм восстановился через 1,5 часа и 45 минут.

Как видно из табл.2, больные группы пропафенона и плацебо не различались и по основным ЭхоКГ показателям.

Статистическую обработку проводили с помощью пакета компьютерных программ BIOSTAT с использованием стандартных методов вариационной статистики и вычислением критерия Стьюдента. При значении  $p > 0,05$  различия считались статистически незначимыми. Данные в таблицах и тексте приведены в виде  $M \pm \sigma$ , где M – средняя арифметическая величина показателя,  $\sigma$  – ее стандартное отклонение.

**Результаты**

Сравнительный анализ, проведённый между группами пропафенона и плацебо показал, что эффективность в купировании пароксизмов ФП была достоверно выше в группе пропафенона, чем в группе плацебо: в группе пропафенона из 35 больных синусовый ритм восстановился через 2 часа у 23 больных (65,7%), через 4 часа - у 26 (74,8%), через 8 часов - у 30 больных (85,7%); а в группе плацебо из 15 больных через 2 часа - у 2 больных (13,3%,  $p=0,001$ ), через 4 часа - у 5 больных (33,3%,  $p=0,001$ ), через 8 часов - также у 5 больных (33,3%,  $p=0,001$ ). Результаты исследования представлены на рис 1.

Время восстановления синусового ритма у больных с ФП в группе пропафенона составляло, в сред-

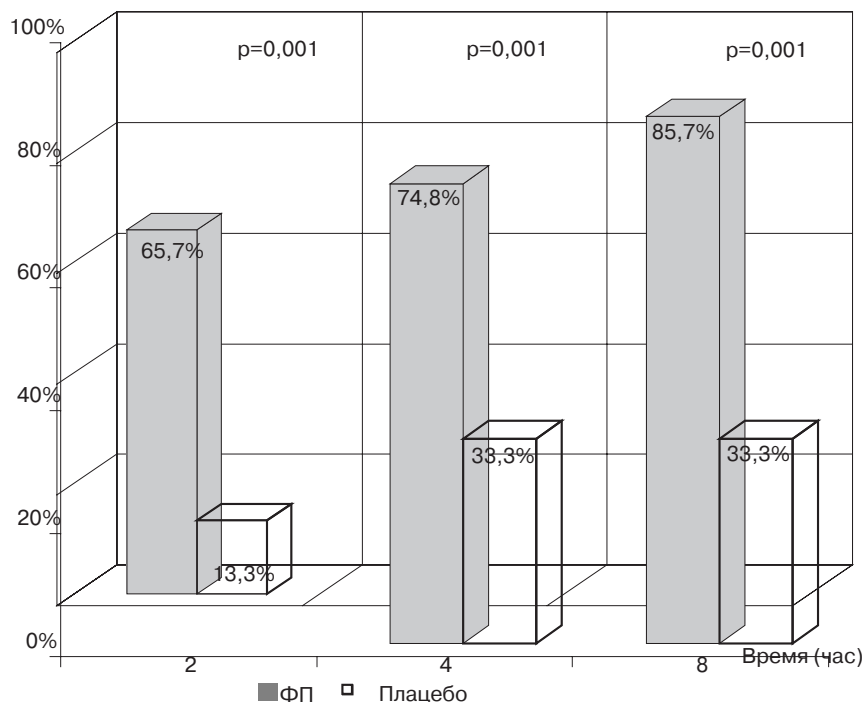


Рис. 1. Сравнение эффективности однократного перорального приёма 600 мг пропafenона и плацебо при купировании пароксизмов ФП.

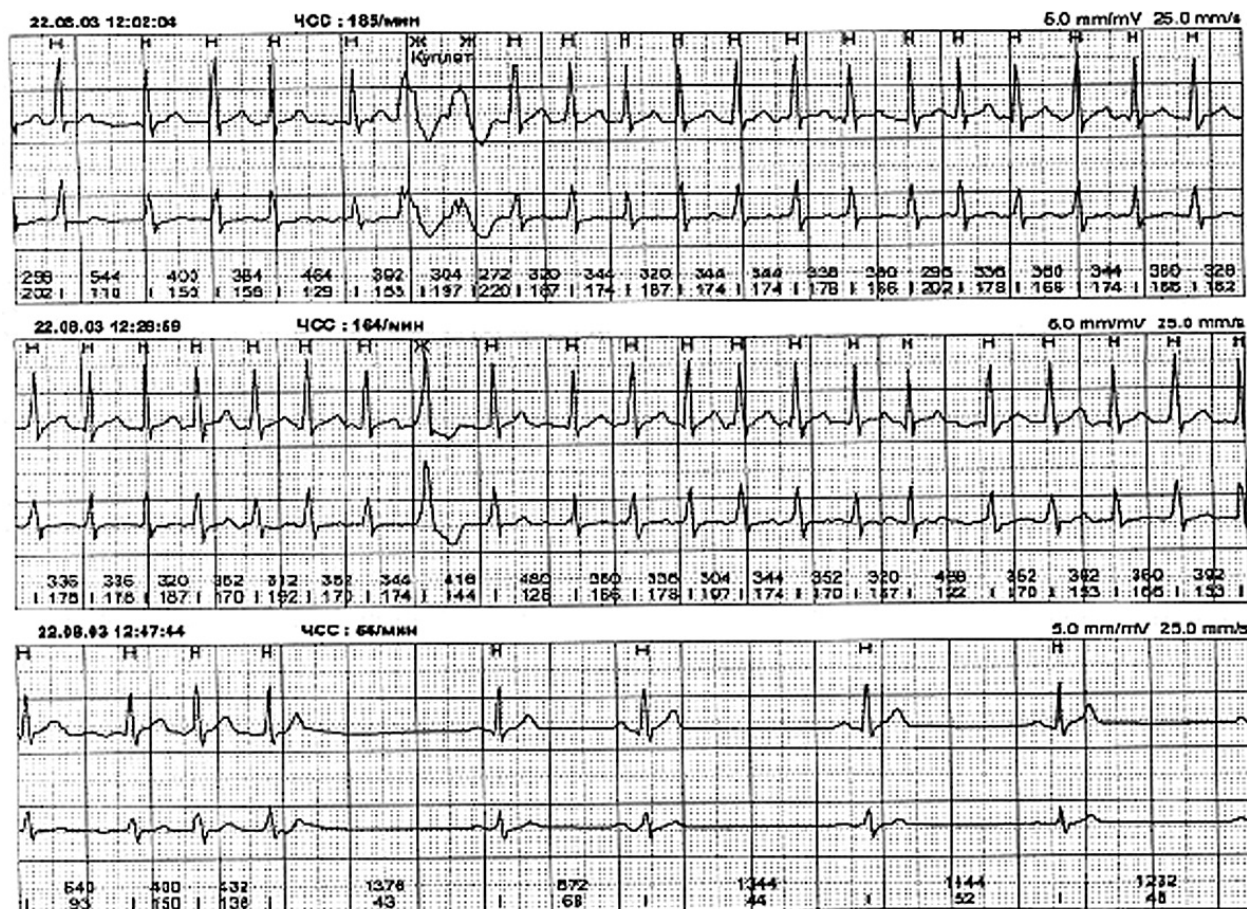
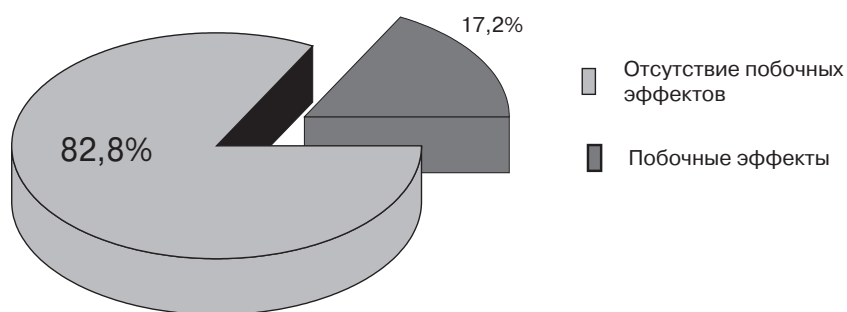


Рис. 2. Холтеровское мониторирование ЭКГ: купирование пароксизма ФП 600 мг пропafenона через 2 часа после приема. На верхней панели 6 и 7, на средней панели 8 - желудочковые комплексы с aberrантным проведением.



**Рис. 3.** Побочные эффекты пропafenона у больных с пароксизмами ФП.

нем,  $2,5 \pm 1,9$  часа, а в группе плацебо -  $3,8 \pm 1,5$  часа. У 4 больных через 1-1,5 часа после однократного перорального приема 600 мг пропafenона зарегистрировано aberrантное проведение суправентрикулярных импульсов на желудочки (рис. 2).

Побочные эффекты в группе пропafenона наблюдались у 6 (17,2%) больных: головокружение, тошнота, нарушение зрения или слабость (рис. 3). У одного из этих больных с гипертонической болезнью III ст. зарегистрирован переход фибрилляции предсердий с ЧСС 135 уд/мин в трепетание предсердий неправильной формы с ЧСС 110 уд/мин.

В группе плацебо побочных эффектов не наблюдалось.

### Обсуждение

Лечение ФП представляет актуальную проблему клинической аритмологии. Её симптомы в значительной степени связаны с высокой частотой сокращения желудочков, которая может контролироваться с помощью применения препаратов, блокирующих проведение суправентрикулярных импульсов через атриовентрикулярный узел. Современными методами лечения ФП являются ритм-контроль и контроль за частотой желудочковых сокращений во время ФП. Однако, купирование ФП, особенно у пациентов без выраженных структурных поражений миокарда, является, по нашему мнению, целесообразным. Хотя спонтанная конверсия ритма в первые 24 часа после начала ФП отмечается у 50% больных, более ранняя нормализация синусового ритма улучшает состояние больного, ликвидируя симптомы, связанные с ФП, уменьшает риск тромбоэмболических осложнений, предотвращает развитие аритмогенной кардиомиопатии и возможность электрофизиологического ремоделирования. Предсердное электрофизиологическое ремоделирование проявляется в пределах нескольких часов от начала ФП, в результате чего уменьшается рефрактерность предсердий, что способствует продолжению ФП и уменьшает успех кардиоверсии [13, 14].

В последние годы в ряде плацебо - контролируемых исследований была показана достаточно высокая эффективность и безопасность фармакологической кардиоверсии антиаритмическими препаратами IC класса - пропafenоном и флекаинидом. Купирующую эффективность однократного перорального приема пропafenона оценивали в сравнении с плацебо и другими антиаритмическими препаратами. Сообщалось о превосходстве пропafenона над плацебо, дигоксином плюс хинидином, внутривенным и пероральным введением амиодарона в течение 8 часов наблюдения [2, 4, 6, 7, 13]. В этих исследованиях было показано, что купирующая эффективность перорального приема 600 мг пропafenона в течение 8 часов у больных с ФП составляла 43 - 89%, а время восстановления синусового ритма колебалось от 2 до 4 часов. В 2001 году пропafenон рекомендован экспертами АСА/АНА/ESC для проведения фармакологической кардиоверсии ФП, продолжительностью не более 7 дней (класс рекомендации I, уровень доказательств A) [3]. В нашем исследовании эффективность перорального приема пропafenона при ФП оказалась высокой, как и в некоторых других плацебо контролируемых исследованиях [4, 6, 7, 8, 12, 13, 15, 17].

У него не наблюдалось опасных побочных эффектов, как у антиаритмиков IA и III классов - в частности, таких как развитие полиморфной желудочковой тахикардии типа "пируэт". Тем не менее, препараты IC класса, замедляя скорость деполяризации в результате влияния на фазу 0 потенциала действия, приводят к нарушению внутривентрикулярной проводимости и расширению QRS. Редко возникает трансформация ФП в трепетание предсердий.

Проаритмические побочные эффекты пропafenона в плацебо-контролируемых исследованиях составляли 14-19%: ТП с АВ проведением 2:1 и 1:1, асистолия желудочков (до 5,2 сек), брадикардия, гипотония. Так, хотя трансформация ФП в ТП с высокой частотой сердечных сокращений наблюдается и в группе плацебо, но в группе пропafenона она описана достоверно чаще [6, 7]. Эта связано с тем, что пропafenон, умень-

шая частоту предсердных волн и увеличивая длину волны, способствует трансформации ФП в ТП и ускоренному атриовентрикулярному проведению.

### Выводы

Медикаментозная кардиоверсия однократным пероральным приёмом 600 мг пропafenона пароксизмов фибрилляции предсердий продолжительностью менее 48 часов, которая при наблюдении в течение 8 часов составила 85,7 %, продемонстрировала высокую эффективность. Это достоверно выше, чем в

группе плацебо за тот же период наблюдения - 33,3 % ( $p=0,001$ ).

Побочные эффекты пропafenона у больных с пароксизмами фибрилляции предсердий наблюдались в 17,2 % случаев. При этом серьёзных гемодинамически значимых осложнений не наблюдалось, что позволяет безопасно применять его в амбулаторных условиях.

Таким образом, однократный пероральный приём 600 мг пропafenона безопасен и высоко эффективен в восстановлении синусового ритма у больных с ФП длительностью менее 48 часов.

### Литература

1. Бунин Ю.А. Лечение тахикардии сердца. Москва, 2003. — С.15-20.
2. Хаминаева Е.О., Шевченко Н.М., Богданова Е.Я., и др. Сравнительная эффективность однократного приема внутрь амиодарона и пропafenона в купировании пароксизмального мерцания предсердий // Российский кардиологический журнал. 2003;2:49-52.
3. ACC/AHA/ESC guidelines for management of patients with atrial fibrillation // Circulation 2001;104:2118-2150.
4. Azpitarte J., Alvarez M., Baun O., et al. Value of single oral loading dose of propafenone in converting recent-onset atrial fibrillation // Eur. Heart J. 1997; 18:1649-1654.
5. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. Impact of atrial fibrillation on risk of death. The Framingham Heart Study // Circulation. 1998; 98:946-952.
6. Boriani G., Capucci A., Lenzi Tet al. Propafenone for conversion of recent-onset atrial fibrillation. A controlled comparison between oral loading dose and intravenous administration // Chest. 1995;108:355—358.
7. Capucci A., Boriani G., Botto G.L., et al. Conversion of recent-onset atrial fibrillation by a single oral loading dose of propafenone or flecainide // Am. J. Cardiol. 1994;74:503—505.
8. Connolly S J, Kates RE, Lebsack CS et al. Clinical pharmacology of propafenone // Circulation. 1983; 68:589-596.
9. Dukes ID, Vaughan Williams EM. The multiple modes of action of propafenone // Eur. Heart J. 1984;5:115-125.
10. Flegel KM, Shipley MJ, Rose G. Risk of stroke in non-rheumatic atrial fibrillation // Lancet. 1987;1:526-529.
11. Johan EP, Wåkfare. Acute treatment of atrial fibrillation. Why and when to maintain sinus rhythm // Am. J. Cardiol. 1998, march 19.
12. Kastor JA. Arrhythmias. Philadelphia: W.B.Saunders company. 1994, p 25-124.
13. Khan IA. Single oral loading dose of propafenone for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation // J. Am. Coll. Cardiol. 2001;37:542—547.
14. Khan IA. Atrial stunning: determinants and cellular mechanisms // Am. Heart J. 2003;145:787—794.
15. Kingma JH, Suttorp MJ. Acute pharmacologic conversion of atrial fibrillation and flutter: the role of flecainide, propafenone and verapamil // Am. J. Cardiol. 1992;70:56A-60A.
16. Miller JM, Zipes DP. Management of the patient with cardiac arrhythmias /In Braunwald E., Zipes D., Libby P. (eds). Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia: W.B.Saunders company. 2001. P.728.
17. Reimold S, Maisel W, Antman F. Propafenone for the treatment of supraventricular tachycardia and atrial fibrillation: a meta-analysis // Am. J. Cardiol. 1998;82:66-71.
18. Van Gelder IC, Tuinenburg AE, Schoonderwoerd BS et al. Pharmacologic versus direct-current electrical cardioversion of atrial flutter and fibrillation // Am. J. Cardiol. 1999;84:147R—151R.
19. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study // Stroke. 1991;22:983-988.

### Abstract

*In a placebo-controlled study, propafenone efficacy and safety for pharmaceutical cardioversion in atrial fibrillation (AF) paroxysms were studied. The study included 50 patients aged 28-69 years (mean age 53,9±9,7), with AF paroxysms lasting for less than 48 hours. Participants were randomized to propafenone (single dose of 600 mg, per os) or placebo. Eight hours later, sinus rhythm was restored in propafenone group more effectively than in placebo group: 85,7% and 33,3%, respectively ( $p=0,001$ ). Mean sinus rhythm restoring time was 2,5±1,9 and 3,8±1,5 hours, respectively.*

**Keywords:** Atrial fibrillation, cardioversion, propafenone.

Поступила 31/10-2005