

# КУПИРУЮЩАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОПАФЕНОНА У БОЛЬНЫХ С ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ФОРМОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Р.Д. Курбанов, Н.У. Закиров, Ш.К. Азизов\*

Республиканский специализированный центр кардиологии.  
Узбекистан 100052, Ташкент, Мирзо Улугбекский р-н, ул. Осие, 4

## Купирующая эффективность пропafenона у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий

Р.Д. Курбанов, Н.У. Закиров, Ш.К. Азизов\*

Республиканский специализированный центр кардиологии. Узбекистан 100052, Ташкент, Мирзо Улугбекский р-н, ул. Осие, 4

**Цель.** Определить эффективность и оптимальные сроки приема пропafenона при купировании персистирующей фибрилляции предсердий (ПФП).

**Материал и методы.** В исследование включены 24 пациента (19 мужчин, 5 женщин; возраст  $53,8 \pm 13,3$  года) с ПФП (продолжительностью более 7 сут). ПФП была документирована клинически, а также с помощью ЭКГ и суточного мониторирования ЭКГ. Показания к восстановлению синусового ритма пропafenоном определены в соответствии с рекомендациями ACC/AHA/ESC 2006 г. С целью оценки купирующей эффективности препарата всем больным проводили ЭКГ в 12 отведениях до приема препарата и через 2, 4, 8, 12 и 24 ч и в последующие дни. Также проводили эхокардиографию и исследование гормонов щитовидной железы. На фоне базисной терапии основного заболевания с включением оральных антикоагулянтов пропafenон назначали дробно: первая доза 300 мг; при сохранении ПФП и отсутствии побочных эффектов (ПЭ) через 4 ч больной получал еще 300 мг; затем по 300 мг каждые 6-8 ч до достижения суточной дозы 900-1200 мг в течение 5 сут. При восстановлении синусового ритма больному назначали поддерживающую дозу препарата 450-600 мг/сут.

**Результаты.** При приеме пропafenона синусовый ритм был восстановлен у 41,6% пациентов, а время восстановления синусового ритма составило  $53,1 \pm 28,9$  ч от начала терапии. Купирующая эффективность нагрузочной дозы пропafenона 300 мг составила 4,2%. Эффективность препарата в первые сутки применения (доза  $700 \pm 282,8$  мг) составила 12,5%. Максимальная частота восстановления синусового ритма наблюдалась в течение первых 2-3 сут приема пропafenона, составив 60% от всех случаев эффективного применения препарата. В группе больных с невосстановленным синусовым ритмом, по сравнению с группой эффективно леченных больных, отмечали большую продолжительность ПФП  $105,8 \pm 89,0$  против  $39,7 \pm 38,9$  дней ( $p < 0,05$ ), соответственно, и исходный дефицит пульса  $24,6 \pm 15,0$  против  $13,56 \pm 5,7$  ударов в мин ( $p < 0,05$ ), соответственно. На фоне курсового приема пропafenона в дозах 900-1200 мг/сут за период наблюдения в 8,6% случаев выявлены кардиальные, еще у 4,3% пациентов – транзиторные некардиальные ПЭ. При этом ПЭ не сопровождалось существенным ухудшением самочувствия больных и не требовали отмены препарата.

**Заключение.** Купирующая эффективность курсового приема пропafenона в дозе 900-1200 мг/сут при ПФП составила 41,6%. Вероятность восстановления синусового ритма максимальна на 2-3 сут. Группа больных с неэффективной терапией отличалась большей продолжительностью последнего приступа ПФП и большим исходным дефицитом пульса. Курсовой прием пропafenона в дозе 900-1200 мг/сут сопровождался развитием транзиторных ПЭ, не требующих отмены препарата, у 12,6% больных.

**Ключевые слова:** персистирующая фибрилляция предсердий, пропafenон, эффективность, безопасность.

РФК 2011;7(1):31-36

## Antiarrhythmic efficacy of propafenone in patients with persistent atrial fibrillation

R.D. Kurbanov, N.U. Zakirov, Sh.K. Azizov\*

Republican Cardiology Center. Osie ul 4, Mirzo Ulugbek district, Tashkent, 100052 Uzbekistan

**Aim.** To assess propafenone antiarrhythmic efficacy and optimal timing of the drug administration for relief of persistent atrial fibrillation (PAF).

**Material and methods.** 24 patients (19 men, 5 women, aged  $53,8 \pm 13,3$ ) with PAF (duration is more than 7 days) were included in the study. PAF was confirmed clinically as well as by ECG and daily ECG monitoring. Indications for sinus rhythm recovery by propafenone were defined in according to the ACC/AHA/ESC recommendations (2006). 12-lead ECG was performed before the first administration and 2, 4, 8, 12, 24 hours and some next days after propafenone therapy start. Echocardiography and thyroid hormone tests were also performed. Propafenone was administered additionally to standard treatment of the underlying disease and oral anticoagulants. The first dose of propafenone was 300 mg, after 4 hours patients received next dose of 300 mg if atrial fibrillation persisted and no side effects were observed, then doses of 300 mg were administered every 6-8 hours (but not more than 900-1200 mg per day) during 5 days. Maintenance propafenone dose of 450-600 mg daily was used in case of sinus rhythm recovery.

**Results.** Sinus rhythm was restored in 41,6% of patients taking propafenone, and time of sinus rhythm recovery was  $53,1 \pm 28,9$  hours after therapy start. Propafenone antiarrhythmic efficacy in the loading dose (300 mg) was 4,2%. Propafenone efficacy during the first 24 hours (dose of  $700 \pm 282,8$  mg) was 12,5%. The maximum rate of sinus rhythm recovery was observed during the first 2-3 days of propafenone receiving (60% of all patients with rhythm recovery). Patients with unrecovered sinus rhythm had longer duration of PAF in comparison with this in effectively treated patients,  $105,8 \pm 89,0$  vs  $39,7 \pm 38,9$  days ( $p < 0,05$ ), respectively, as well as the more prominent basal pulse deficit,  $24,6 \pm 15,0$  vs  $13,56 \pm 5,7$  beats per minute ( $p < 0,05$ ), respectively. Cardiac and transient noncardiac side effects were registered in 8,6 and 4,3% of patients taking propafenone in dose of 900-1200 mg/day, respectively. Side effects did not require propafenone therapy cessation.

**Conclusion.** Propafenone (900-1200 mg/day) antiarrhythmic efficacy in PAF was 41,6%. The probability of sinus rhythm recovery was maximal during the first 2-3 days. Ineffectively treated patients had longer duration of PAF last episode and more prominent basal pulse deficit in comparison with these in effectively treated patients. Transient side effects not requiring propafenone (900-1200 mg/day) withdrawal were observed in 12,6% of patients.

**Key words:** persistent atrial fibrillation, propafenone, efficacy, safety.

**Rational Pharmacother. Card. 2011;7(1):31-36**

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): sher-d@rambler.ru

Фибрилляция предсердий (ФП) – самая распространенная из имеющихся аритмий, встречающихся в клинической практике. Распространенность ФП увеличивается с возрастом и при наличии структурных заболеваний сердца [1-3].

Сведения об авторах:

**Курбанов Равшанбек Давлетович** – д.м.н., профессор, директор РСЦК

**Закиров Нодир Узевич** – д.м.н., гл.н.с. и руководитель лаборатории аритмий сердца РСЦК

**Азизов Шерзод Камолитдинович** – м.н.с. той же лаборатории

Согласно Рекомендациям ACC/AHA/ESC (2006), различают пароксизмальную, персистирующую и постоянную формы ФП. Первые две клинические формы отличаются от постоянной возможностью восстановления синусового ритма самостоятельно (пароксизмальная ФП) либо с помощью медикаментозной или электрической кардиоверсии (персистирующая ФП); а также склонностью к повторным приступам – рецидивам ФП [4].

Следовательно, одной из важных составляющих лечения пациентов с рецидивирующей, в частности персистирующей ФП является восстановление синусово-

го ритма. Известно, что сложность купирования ФП, как правило, пропорциональна ее продолжительности [4].

Рекомендованными для фармакологической кардиоверсии при персистирующей форме ФП можно считать несколько антиаритмических препаратов (ААП): дофетилид, амиодарон, ибутилид, флекаинид, пропафенон, хинидин [4-6]. Однако только некоторые из них (амиодарон, пропафенон) доступны узбекским кардиологам.

В рекомендациях АНА/ACC/ESC указаны следующие показания (противопоказания) к фармакологической кардиоверсии при персистирующей ФП: оправдан однократный прием болюсной дозы пропафенона или флекаинида перорально за пределами стационара для купирования приступа персистирующей формы ФП («таблетка в кармане»). Такое же лечение применимо и в условиях стационара и может быть назначено больным без выраженных органических заболеваний сердца – класс рекомендаций IIb [4].

При этом рекомендуемая «нагрузочная доза» пропафенона составляет 600 мг однократно. В то же время, используя однократный прием 600 мг пропафенона в купировании рецидивов ФП на фоне высокой купирующей эффективности препарата, мы нередко наблюдали побочные эффекты в виде гипотонии и брадикардии. В связи с этим нами предложена новая схема нагрузочной дозы пропафенона, подразумевающая дробное назначение 600 мг препарата в виде 300+300 мг, которое позволило бы снизить вероятность побочных эффектов при сохранении купирующей эффективности препарата [7,8].

Наряду с этим нет единого мнения об оптимальных сроках курсового приема пропафенона для купирования персистирующей ФП, который может колебаться от однократного приема 600 мг до 30-дневного приема препарата в дозе 450 мг/сут. При этом купирующий эффект пропанорма при персистирующей ФП варьирует от 40,6% до 83,7% [9,10].

Цель исследования – определить эффективность и оптимальные сроки приема пропафенона при купировании персистирующей фибрилляции предсердий (продолжительность приступа более 7 сут).

## Материал и методы

В исследование были включены 24 пациента (19 мужчин и 5 женщин) в возрасте от 24 лет до 70 лет (в среднем  $53,8 \pm 13,3$ ), находившихся на стационарном лечении в Республиканском специализированном центре кардиологии.

Критериями включения пациентов в исследование явились:

- гемодинамически стабильные симптомные эпизоды ФП с продолжительностью последнего эпизода бо-

лее 7 дней, но не более 1 года;

- возраст от 18 до 70 лет;
- письменное согласие больного;
- сохраненная систолическая функция левого желудочка ( $ФВ \geq 50\%$ );
- толщина стенок левого желудочка (ЛЖ) менее 14 мм (по данным трансторакальной эхокардиографии);
- адекватная антикоагулянтная терапия со 2 дня при ФП продолжительностью менее 1 мес либо не менее 4 нед при продолжительности ФП более 1 мес.

Критерии не включения в исследование: нестабильная стенокардия; стенокардия напряжения 3-4 ФК, хроническая сердечная недостаточность III-IV ФК по NYHA, перенесенные операции на сердце, клапанные дефекты, требующие хирургической коррекции, искусственный водитель ритма, интервал  $QT > 420$  мс, предшествующий синдром слабости синусового узла, предшествовавшие эпизоды стойкой желудочковой аритмии, остановки сердца, артериальная гипотония (систолическое АД ниже 90 мм рт.ст.), брадикардия (ЧСС ниже 60 уд./мин.), увеличение размеров левого предсердия более 45 мм, выраженная дисфункция печени и почек, тяжелая легочная недостаточность, атрио-вентрикулярная блокада II-III ст., тромб левого предсердия, гормонально подтвержденная дисфункция щитовидной железы, сахарный диабет в стадии декомпенсации, предшествующая неэффективность или непереносимость пропафенона.

Прием специфических ААП прекращался не менее чем за 5 периодов полувыведения препарата к моменту включения в исследование.

Всем больным в день поступления проводились исследование необходимых биохимических показателей крови (креатинин, азот мочевины, печеночные трансаминазы, билирубин, глюкоза, калий, натрий), электрокардиография (ЭКГ), мониторинг ЭКГ по Холтеру (ХМЭКГ), трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ).

ЭхоКГ проводили в М и В режимах на аппарате En Visor C (PHILIPS, Голландия) по стандартной методике с использованием рекомендаций Американского эхокардиографического общества [11]. При этом определялись переднезадний размер левого предсердия (ЛП), конечно-систолический размер (КСР), конечно-диастолический размер (КДР), фракция выброса (ФВ) левого желудочка. Конечно-диастолические (КДО) и конечно-систолические (КСО) объемы вычислялись по формуле «площадь–длина». Массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) определяли по формуле R. Devereux и согласно конвенции Penn [12].

У всех больных клинически, а также с помощью ЭКГ и ХМЭКГ была документирована персистирующая

ФП, определены показания к восстановлению синусового ритма пропафеноном в соответствии с рекомендациями ACC/AHA/ESC 2006 г.

Всем больным предварительно назначалась антикоагулянтная терапия. Стартовая доза варфарина подбиралась в зависимости от сопутствующей терапии и анамнестических особенностей пациента, составляя 2,5–5 мг/сут. Терапевтическая доза препарата корректировалась в соответствии со значениями МНО по аналогии с Российским Федеральным руководством по использованию лекарственных средств [13]. Дозу варфарина расценивали как подобранную, если она обеспечивала стабильный уровень гипоккоагуляции (МНО 2-3) на протяжении 2-3 определений. Продолжительность приема варфарина после восстановления синусового ритма составляла не менее 4 недель.

Для восстановления синусового ритма пропафенон (Пропанорм, PRO. MED. CS Praha a.s. Республика Чехия) назначался по следующей схеме: первоначальная доза равнялась 300 мг; при сохранении ФП и отсутствии выраженной гипотонии и брадикардии через 4 ч больной принимал еще 300 мг препарата, затем по 300 мг каждые 6-8 ч до достижения суточной дозы 900-1200 мг, продолжительность лечения составила 5 дней [14]. С целью оценки купирующей эффективности препарата ЭКГ регистрировалась в 12 стандартных отведениях: за 10 мин до приема пропафенона, затем через 4, 8, 12 и 24 ч после приема первой дозы, а в последующем 1 раз в день в течение 5 сут. При восстановлении синусового ритма больному назначалась поддерживающая доза препарата 450-600 мг/сут. При отсутствии купирующего эффекта пропафенона больному подбирался другой антиаритмический препарат.

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием t-критерия Стьюдента. Цифровые результаты описывали с помощью  $M \pm \sigma$  (среднеарифметического и ее среднеквадратического отклонения). Различия считали достоверными при вероятности ошибки  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования

Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Этиологической причиной персистирующей ФП явились: ИБС – у 6 (25%) больных, артериальная гипертония (АГ) – у 3 (12,5%), ИБС в сочетании с АГ – у 9 (37,5%), постмиокардитический кардиосклероз (ПМКС) – у 4 (16,6%), идиопатическая форма ФП – у 2 (8,4%) больных.

Анамнез ФП у пациентов с персистирующей формой колебался от 1 мес до 22 лет. Последний эпизод ФП продолжался от 8 дней до 11 мес, составив в среднем  $79,9 \pm 82,4$  дня.

При пероральном приеме пропанорма по вышеописанной схеме синусовый ритм был восстановлен у

Таблица 1. Клиническая характеристика больных

Клинические признаки	Персистирующая форма ФП (n=24)
Мужчины, n (%)	19 (79,2%)
Женщины, n (%)	5 (20,8%)
Средний возраст, лет	$53,8 \pm 13,29$
Частота пульса, мин <sup>-1</sup>	$94,4 \pm 17,2$
ЧСС, мин <sup>-1</sup>	$114,0 \pm 20,9$
Дефицит пульса, мин <sup>-1</sup>	$19,6 \pm 13,47$
САД, мм рт.ст.	$132,9 \pm 18,9$
ДАД, мм рт.ст.	$83,1 \pm 9,53$
Продолжительность последнего эпизода ФП, дни	$79,9 \pm 82,4$

10 (41,6%) из 24 пациентов, а среднее время восстановления синусового ритма составило  $53,1 \pm 28,9$  ч от начала терапии.

При этом у 1 (4,2%) из 24 пациентов с продолжительностью ФП 8 сут синусовый ритм восстановился в течение первых 4 ч после однократного приема 300 мг пропанорма внутрь. Еще у 2 (8,4%) больных с продолжительностью ФП  $26 \pm 1,4$  дней синусовый ритм восстановился на фоне суточной дозы пропанорма 750-900 мг в течение 24 ч от начала терапии (рис. 1).

К 48 ч от начала терапии восстановление синусового ритма произошло еще у 3 (12,5%) больных со средней продолжительностью ФП  $25,3 \pm 8,9$  дней, у 2 (8,4%) из них ритм восстановился на дозе 900 мг/сут, а еще у 1 (4,2%) – на фоне приема 1050 мг/сут.

К 72 часу от начала терапии синусовый ритм восстановился еще у 3 (12,5%) больных со средней продолжительностью ФП  $26,7 \pm 9,0$  дней, к концу 4 сут восстановление синусового ритма наблюдалась еще у 1 (4,2%) больного с продолжительностью ФП 120 дней, которым был назначен пропафенон в дозе 1200 мг/сут. На 5 сут курсового приема пропанорма случаев восстановления синусового ритма не отмечено.

Таким образом, у лиц с ФП продолжительностью более 7 сут купирующая эффективность нагрузочной дозы пропанорма 300+300 мг составила 4,2%. 24-ч (суточная) эффективность препарата в дозе  $700 \pm 282,8$  мг составила 12,5%. Чаще всего восстановление синусового ритма наблюдалось в течение 2-3 сут приема пропафенона (суммарная доза 1800-3000 мг), составив 60% от всей эффективности препарата.

Как видно из рис. 2, положительный купирующий эффект пропафенона повышается по мере увеличения суммарной дозы препарата до 1800-3000 мг. При этих дозах ритм восстановился у 6 (25%) больных, еще у 1 (4,2%) пациента ритм восстановился на 4 сут от начала терапии при увеличении максимальной суммарной дозы препарата до 3900 мг. Таким образом, при персистирующей ФП

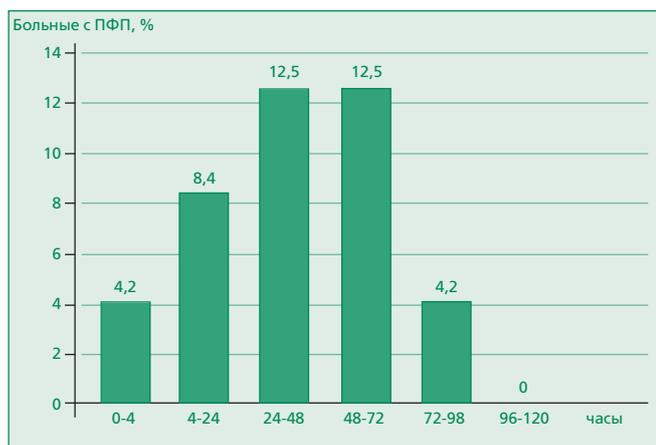


Рисунок 1. Динамика восстановления синусового ритма в зависимости от времени

суммарная доза для восстановления синусового ритма составила в среднем  $1950 \pm 1122$  мг препарата.

В зависимости от эффективности фармакологической кардиоверсии проведен сравнительный анализ общеклинических, а также ЭхоКГ показателей. В связи с этим больные были разделены на 2 группы: 1 группу составили больные с восстановленным синусовым ритмом на фоне курсового приема пропанорма, 2 группу – больные с сохраняющейся ФП. Установлено, что этиологические факторы ФП и базисная терапия основного заболевания в обеих группах не различались. Во 2 группе отмечаются большая продолжительность ФП ( $105,8 \pm 89,0$  против  $39,7 \pm 38,9$  дней;  $p < 0,05$ ) и исходный дефицит пульса ( $24,6 \pm 15,0$  против  $13,56 \pm 5,7$  ударов в минуту;  $p < 0,05$ ). Достоверные межгрупповые различия не выявлены и по следующим ЭхоКГ показателям: размер ЛП, КДО ЛП, толщина МЖП и ЗСЛЖ, ФВ ЛЖ и др. (табл. 2). Это, возможно, объясняется относительно малым количеством больных в сравниваемых группах и свидетельствует о необходимости дальнейшего продолжения исследования.

Наряду с оценкой купирующей эффективности пропанорма при персистирующей ФП анализировалась и частота развития побочных эффектов препарата. На фоне приема пропанорма в дозах 900-1200 мг/сут за период наблюдения в 2 (8,4%) случаях выявлены побочные эффекты в виде снижения систолического артериального давления до 90 мм рт.ст. и в 1 (4,2%) случаев – в виде головной боли и диспепсии.

При этом как кардиальные, так и некардиальные побочные эффекты не сопровождалась существенным ухудшением самочувствия больных и не требовали отмены пропафенона.

## Обсуждение

Как следует из многих публикаций, вероятность восстановления синусового ритма, в особенности спонтанного, значительно снижается после 7 сут. Именно по-

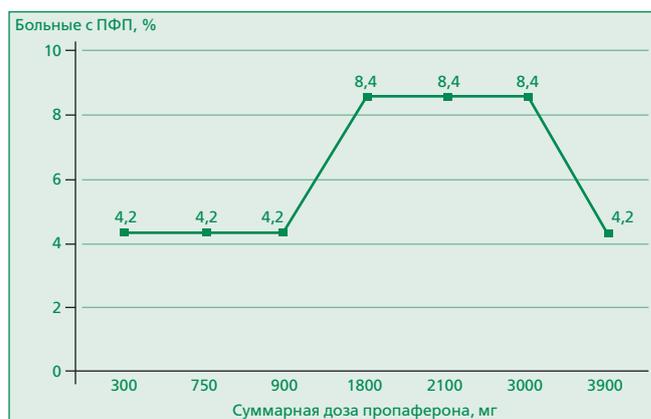


Рисунок 2. Динамика восстановления синусового ритма в зависимости от суммарных доз пропафенона

этому временная граница между пароксизмальной и персистирующей ФП проходит через этот срок [4]. Следует отметить, что с практической точки зрения рекомендуемая классификация клинических форм ФП не лишена недостатков. Согласно рекомендациям АСС/АНА/ESC (2006), значительная часть рецидивов ФП, продолжавшихся менее 7 сут и купированных фармакологической или электрической кардиоверсией, не могут быть квалифицированы однозначно [4,9]. Так, при продолжительности медикаментозно купированных эпизодов ФП менее 7 сут (пароксизмальная ФП по срокам) они могут характеризоваться как персистирующая ФП. При этом не соблюдается один из основных критериев персистирующей ФП – продолжительность эпизода более 7 сут, в течение которых сохраняется вероятность самостоятельного восстановления синусового ритма. В связи с этим в научной литературе можно встретить различные толкования персистирующей и пароксизмальной ФП [4,9,15].

Мы также считали целесообразным выставлять диагноз персистирующей ФП при её продолжительности более 7 сут, который является основным критерием персистирования. Существует ограниченное количество исследований, посвященных изучению эффективности пропафенона при ФП продолжительностью более 7 сут, и результаты их неоднозначны [4,9].

В то же время, многие авторы в качестве основного критерия дифференцирования пароксизмальной и персистирующей ФП используют информацию о характере восстановления синусового ритма: при самостоятельном – пароксизмальная, при фармакологической или электрической кардиоверсии – персистирующая ФП независимо от сроков продолжительности ФП.

Именно такой методологический подход в определении персистирующей ФП мог стать причиной высокой купирующей эффективности пропафенона 600 мг однократно в исследовании ПРОМЕТЕЙ – 83,7% [6]. В этом исследовании средняя продолжительность ФП

Таблица 2. Сравнительный анализ клинико-инструментальных показателей больных с восстановленным синусовым ритмом и сохраняющейся ФП на фоне лечения пропанормом

Показатели	1 группа (n=10)	2 группа (n=14)	p или $\chi^2$
Мужчины, n (%)	8 (80%)	11 (78,5%)	$\chi^2=0,41$
Женщины, n (%)	2 (20%)	3 (21,5%)	$\chi^2=0,52$
АГ, n	0	3	$\chi^2=0,22$
ИБС, n	2	4	$\chi^2=0,43$
ИБС+АГ, n	4	4	$\chi^2=0,61$
ПМКС, n	2	2	$\chi^2=0,24$
Идиопатическая, n	1	1	$\chi^2=0,11$
Возраст, лет	53,22±12,44	54,14±14,42	p=0,87
Продолжительность эпизода ФП, дни	39,78±38,94	105,8±89,04	p=0,049
Рост, см	175,78±9,27	173,29±8,43	p=0,51
Вес, кг	84,22±10,86	78,36±13,44	p=0,28
Пульс, мин <sup>-1</sup>	94,78±14,21	95,07±19,78	p=0,97
ЧСС, мин <sup>-1</sup>	108,3±14,4	119,7±23,1	p=0,2
Дефицит пульса, мин <sup>-1</sup>	13,56±5,7	24,64±15,07	p=0,048
САД, мм рт.ст.	133,89±17,1	133,93±20,21	p=0,9
ДАД, мм рт.ст.	81,67±6,12	85,0±10,92	p=0,41
ЛП, мм	35,71±6,35	37,02±5,5	p=0,6
КДО ЛП, мм <sup>3</sup>	58,8±21,96	61,0±33,37	p=0,86
МЖП, мм	10,9±1,3	10,5±2,3	p=0,64
ЗСЛЖ, мм	9,8±1,5	10,5±1,4	p=0,26
КДР, мм	53,2±4,7	53,6±5,4	p=0,85
КСР, мм	35,5±2,4	35,6±6,3	p=0,96
КДО, мм <sup>3</sup>	137,64±27,24	140,55±34,29	p=0,83
КСО, мм <sup>3</sup>	52,9±8,6	54,55±23,89	p=0,84
ММЛЖ, г	211,62±36,37	219,39±51,66	p=0,69
УО, мм <sup>3</sup>	84,74±26,01	85,25±19,85	p=0,95
ФВ, %	60,34±9,83	61,0±9,81	p=0,87

составила лишь 22±2,0 ч, что более чем в 2 раза меньше, чем временной период с максимальной вероятностью самостоятельного восстановления синусового ритма – 48 ч [6]. В нашем исследовании средняя продолжительность ФП составляла 79,96±82,42 дней, что в 80 раз выше соответствующего показателя в исследовании ПРОМЕТЕЙ. При этом минимальная продолжительность ФП в нашем исследовании длилась 8 дней (более 7 сут), что полностью соответствует временным критериям персистирующей ФП.

Согласно концепции «ФП порождает ФП», вероятность восстановления синусового ритма снижается по мере увеличения продолжительности ФП. В связи с этим эффективность фармакологической кардиоверсии не может быть сопоставимой при значительных различиях по длительности эпизодов ФП [14].

Нами установлено, что купирующая эффективность нагрузочной дозы пропанорма при ФП продолжительностью более 7 сут составила всего 4,2%, а суточная эффективность пропанорма в дозах 900-1200 мг (в течение 24 ч от начала приема) также была невысокой

– 12,5%, что существенно ниже соответствующих показателей препарата при ФП, продолжающихся менее 7 сут, особенно 24-48 ч [9,16].

Максимальная частота восстановления синусового ритма на фоне курсового приема пропанорма отмечена на 2-3 сут терапии (60% от всей эффективности) с последующим снижением купирующей эффективности на 4 сут лечения, а на 5 сут приема пропафенона случаев восстановления синусового ритма не наблюдалось. Таким образом, подтвердилось положение о целесообразности 4-5-дневной краткосрочной терапии пропафеноном, позволившей восстановить синусовый ритм у 41,6%. Эти результаты в целом совпадают с данными Kochiadakis G.E. с соавт. [10], где купирующая эффективность пропафенона при ФП продолжительностью более 3 нед составляла 40,6%. При этом в отличие от нашего исследования пропафенон назначался в меньшей дозе (450 мг\сут), но принимался значительно дольше – 30 дней.

Как известно, по результатам исследования при длительной адекватной терапии основного заболева-

ния у 8% больных с ФП могут наблюдаться самостоятельное восстановление синусового ритма, объясняемое положительным влиянием базисной терапии на гемодинамические и электрофизиологические свойства миокарда [14]. Таким образом, не все случаи восстановления синусового ритма в исследовании Kouchiadakis G.E. с соавт. [17] могут быть напрямую связаны с действием пропафенона.

Как показали наши результаты, вероятность успешного восстановления синусового ритма пропафенонем низка у больных с большим исходным дефицитом пульса и с большей продолжительностью последнего эпизода ФП, что может быть объяснено концепцией «ФП порождает ФП» и в целом согласуется с результатами других авторов [9, 10].

Вместе с тем, важным аспектом применения ААП для фармакологической кардиоверсии является их безопасность. В нашем исследовании удовлетворительная эффективность пропанорма сочеталась с его хорошей переносимостью.

Анализ литературы свидетельствует о том, что прием пропафенона может приводить к развитию кардиальных (аритмических) побочных эффектов у 10-20% больных [18]. Существенно меньшее их выявление в нашем исследовании можно объяснить строгими критериями включения в исследование. Несколько реже в сравнении с общепринятыми (13-20%)

встречались и экстракардиальные побочные эффекты, наблюдавшиеся в нашем исследовании (12,5%).

## Заклучение

Таким образом, наши результаты подтверждают высокую эффективность и безопасность пропафенона (Пропанорм) при купировании персистирующей ФП (ФП продолжительностью более 7 сут согласно АСС/АНА/ESC (2006)) у больных без выраженных органических нарушений миокарда.

При персистирующей ФП (продолжительность более 7 сут) и отсутствии противопоказаний к назначению ААП IC класса купирующая эффективность курсового приема пропафенона составила 41,6%; на фоне нагрузочных доз – 4,2%, суточной – 12,6%.

Вероятность купирующей эффективности пропафенона в дозе 900-1200 мг при персистирующей ФП была максимальной на 2-3 сут и практически отсутствовала после 5 сут лечения.

Больные с восстановленным синусовым ритмом отличались меньшей продолжительностью последнего эпизода ФП и меньшим дефицитом пульса (<15 уд/мин) к моменту начала приема пропафенона.

Побочные эффекты, возникшие на фоне приема пропафенона в течение 5 дней в дозе 900-1200 мг/сут (12,5%), не требовали отмены препарата.

## Литература

1. Kushakovskiy M.S. Atrial fibrillation (causes, mechanisms, clinical forms, treatment, prevention). SPb.: IKF «Foliant»; 1999. Russian (Кушаковский М.С. Фибрилляция предсердий (причины, механизмы клинические формы, лечение, профилактика). СПб.: ИКФ «Фолиант»; 1999).
2. Kurbanov R.D., Zakirov N.U., Azizov Sh.K. Preventive efficacy of propafenone in patients with recurrent atrial fibrillation. Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal 2009;6:40-44. Russian (Курбанов Р.Д., Закиров Н.У., Азизов Ш.К. Профилактическая эффективность пропафенона у больных с рецидивирующими формами фибрилляции предсердий. Российский кардиологический журнал 2009;6:40-44).
3. Kannel W.B., Wolf P.A., Benjamin E.J., Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. Am J Cardiol 1998;82(8A):2N-9N.
4. ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary. Eur Heart J 2006;27(16):1979-2030.
5. Falk R.H., Decara J.M. Dofetilide: A new pure class III antiarrhythmic agent. Am Heart J 2000; 140(5):697-706.
6. Falk R.H., Pollak A., Singh S.N., Friedrich T. Intravenous dofetilide, a class III antiarrhythmic agent, for the termination of sustained atrial fibrillation of flutter. J Am Coll Cardiol 1997; 29(2): 385-390.
7. Kurbanov R.D., Zakirov N.U., Azizov Sh.K. Ways to improve the effectiveness of pharmacological cardioversion for recurrent atrial fibrillation. Kardiologiya Uzbekistana 2007; 2 (4): 12-15. Russian (Курбанов Р.Д., Закиров Н.У., Азизов Ш.К. Пути повышения эффективности фармакологической кардиоверсии при рецидивирующих формах фибрилляции предсердий. Кардиология Узбекистана 2007; 2 (4): 12-15).
8. Kurbanov R.D., Zakirov N.U., Azizov Sh.K. Effectiveness propanorm in providing emergency assistance in patients with recurrent atrial fibrillation. Vestnik ekstremnoy meditsiny 2008; 2: 57-61. Russian (Курбанов Р.Д., Закиров Н.У., Азизов Ш.К. Эффективность пропанорма в оказании экстренной помощи у больных при рецидивах фибрилляции предсердий. Вестник экстренной медицины 2008; 2: 57-61).
9. Fomina I.G., Tarzimanova A.I., Vetluzhskiy A.V., Abramova A.A. Propafenone in restoring and maintaining sinus rhythm in patients with persistent atrial fibrillation. "PROMETEY" - an open multicenter study in Russia. Rational pharmacotherapy in cardiology 2006; 1:37-

40. Russian (Фомина И.Г., Тарзимова А.И., Ветлужский А.В., Абрамова А.А. Пропафенон при восстановлении и сохранении синусового ритма у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий. «ПРОМЕТЕЙ» – открытое мультицентровое исследование в РФ. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2006; 1:37-40).
10. Kouchiadakis G.E., Igoumenidis N.E., Parthenakis F.I., Chlouverakis G.I., Vardas P.E. Amiodarone versus propafenone for conversion of chronic atrial fibrillation: results of a randomized, controlled study. J Am Coll Cardiol 1999;33(4):966-71.
11. Henry W.L., DeMaria A., Gramiak R. et al. Report of the American Society of Echocardiography Committee on Nomenclature and Standards in Two-dimensional Echocardiography. Circulation 1980;62(2):212-7.
12. Devereux R.B., de Simone G., Ganau A. et al. Left ventricular hypertrophy and hypertension. Clin Exp Hypertens 1993;15(6):1025-32.
13. Chuchalin A.G., Vyalkov A.I., Belousov Yu.B., Yasnetsov V.V., editors. Federal guidelines on the use of drugs (formulary system). Issue VIII. M.: Ekho; 2007. S. 156-158. Russian (Чучалин А.Г., Вялков А.И., Белоусов Ю.Б., Яснецов В.В., редакторы. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Выпуск VIII. М.: ЭХО; 2007. С. 156-158).
14. Wijffels M.C., Kirchhoff C.J., Dorland R., Allesie M.A. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation: a study in awake chronically instrumented goats. Circulation 1995;92(7): 1954-68.
15. Preobrazhenskiy D.V. Atrial fibrillation in elderly patients. Klinicheskaya gerontologiya 2008; 11: 42-49. Russian (Преображенский Д.В. Мерцание предсердий у больных пожилого возраста. Клиническая геронтология 2008; 11: 42-49).
16. Tataryk V.A. Paroxysmal atrial fibrillation: treatment choice. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika 2007; 6 (3):82 - 89. Russian (Татарский Б.А. Пароксизмальные формы фибрилляции предсердий: выбор купирующей терапии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007; 6 (3):82 – 89).
17. Deedwania P.C., Singh B.N., Ellenbogen K. et al. Spontaneous Conversion and Maintenance of Sinus Rhythm by Amiodarone in Patients With Heart Failure and Atrial Fibrillation. Circulation 1998; 98(23): 2574-2579.
18. Boytsov S.A. Atrial Fibrillation. SPb.: ELBI-SPb; 2001. Russian (Бойцов С.А. Мерцательная аритмия. СПб.: ЭЛБИ-СПб; 2001).

Поступила 03.11.2010

Принята в печать 30.11.2010