

Сравнение эффективности инъекционных форм антиаритмических препаратов пропafenона и амиодарона при проведении фармакологической кардиоверсии пароксизмальной фибрилляции предсердий

А.В.Тарасов^{✉1}, С.А.Косых², Е.В.Бушуева³, К.В.Давтян¹, О.Н.Миллер⁴

¹ФГБОУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России. 101990, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3;

²ГБУЗ «Московская областная станция скорой медицинской помощи». 143405, Россия, Московская обл., Красногорск, Знаменская ул., д. 3;

³ГБУЗ «Городская клиническая больница №67 им. Л.А.Ворохобова» Департамента здравоохранения г. Москвы. 123423, Россия, Москва, ул. Саяма Адилы, д. 2/44;

⁴ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, Россия, Новосибирск, Красный пр-т, д. 52
✉a730tv@yandex.ru

Аннотация

Обоснование. Согласно действующим рекомендациям 2016–2017 г., основными антиаритмическими препаратами (ААП) для медикаментозного восстановления синусового ритма (СР) являются пропafenон и амиодарон. Актуальным вопросом будет прямое сравнение эффективности и безопасности двух этих препаратов в инъекционных формах для купирования пароксизма фибрилляции предсердий (ФП) на догоспитальном этапе.

Цель. Сравнить эффективность и безопасность применения препаратов пропafenон и амиодарон для острого восстановления СР у пациентов с пароксизмальной формой ФП на догоспитальном этапе.

Материалы и методы. Было проведено исследование ПРОМЕТЕЙ-ИНСК, которое является открытым, рандомизированным, многоцентровым и проспективным. В исследование включены 388 пациентов с пароксизмом ФП длительностью в среднем 195 мин. С целью купирования пароксизма ФП вводился внутривенно струйно амиодарон, 2-й группе (268 пациентов) внутривенно струйно – пропafenон. Группы сравнения были сопоставимы по полу, возрасту, показателям электрокардиограммы (ЭКГ), аритмологическому анамнезу, сопутствующей патологии и терапии. Методы исследования были следующие: физикальное обследование, сбор анамнеза, ЭКГ до и ЭКГ после восстановления и оценка основных показателей жизнедеятельности (частота сердечных сокращений, артериальное давление). При обработке результатов использовался пакет статистического анализа данных Statistica 10 for Windows (StatSoft Inc., USA).

Результаты. Эффективность ААП оценивалась до восстановления СР в течение 24 ч наблюдения. В 1-й группе (амиодарон) эффективность составила 61,7% (n=74), во 2-й группе (пропafenон) – 77,6% (n=208); $p<0,05$. Среднее время восстановления в 1-й группе 110 мин, в 2-й группе – 22 мин ($p<0,05$). Купирование пароксизма ФП до 60 мин составило в 1-й группе 25,83% (n=31), во 2-й группе – 64,5% (n=173); $p<0,05$. Значимых отличий по проаритмическим и другим побочным эффектам получено не было.

Заключение. Пропafenон в инъекционной форме является высокоэффективным и безопасным ААП при купировании пароксизмальной формы ФП в сравнении с амиодароном на догоспитальном этапе. У пациентов с ФП без структурных изменений сердца амиодарон не является препаратом 1-й линии для неотложной терапии недавно возникшей ФП.

Ключевые слова: ПРОМЕТЕЙ-ИНСК, пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, медикаментозная кардиоверсия, антиаритмические препараты, пропafenон, амиодарон.

Для цитирования: Тарасов А.В., Косых С.А., Бушуева Е.В. и др. Сравнение эффективности инъекционных форм антиаритмических препаратов пропafenона и амиодарона при проведении фармакологической кардиоверсии пароксизмальной фибрилляции предсердий. Consilium Medicum. 2019; 21 (1): 81–86. DOI: 10.26442/20751753.2019.1.190286

Original Article

Comparison of antiarrhythmic medications propafenone and amiodarone injection forms effectiveness in medicamentous cardioversion of paroxysmal atrial fibrillation

Aleksei V. Tarasov^{✉1}, Sergei A. Kosykh², Elena V. Bushueva³, Karapet V. Davtyan¹, Olga N. Miller⁴

¹National Medical Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation. 10, 3, Petroverigskii In., Moscow, 101990, Russian Federation;

²Moscow Regional Ambulance Station. 3, Znamenskaia st., Krasnogorsk, Moscow region, 143405, Russian Federation;

³L.A.Vorokhobov City Clinical Hospital №67. 2/44, Saliama Adilia st., Moscow, 123423, Russian Federation;

⁴Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 52, Krasnyi dr., Novosibirsk, 630091, Russian Federation
✉a730tv@yandex.ru

Abstract

Background. According to present 2016–2017 recommendations, propafenone and amiodarone are the main antiarrhythmic medications (AAM) for medicamentous sinus rhythm (SR) restoration. Direct effectiveness and safety comparison of these medications injectable forms for atrial fibrillation (AF) paroxysm treatment on pre-hospital stage is one of the pressing issues.

Aim. To compare effectiveness and safety of propafenone and amiodarone use in urgent SR restoration in patients with paroxysmal AF on pre-hospital stage.

Materials and methods. An open randomized multicenter prospective study PROMETEI-INSK was conducted. The study included 388 patients with AF paroxysm with mean lasting time of 195 minutes. For the purpose of AF paroxysm treatment amiodarone intravenous bolus was used, in group 2 (268 patients) – propafenone intravenous bolus. The compared groups were matched by sex, age, electrocardiogram (ECG) parameters, and anamnesis of arrhythmic events, comorbid pathology, and therapy. The following investigations were performed: physical examination, medical history taking, ECG before and after rhythm restoration, as well as basic vital factors evaluation (such as heartbeat rate, blood pressure). Study results were processed with the use of statistical data analysis software package Statistica 10 for Windows (StatSoft Inc., USA).

Results. AAM effectiveness was evaluated for 24 hours until SR restoration. In the group 1 (amiodarone use) the effectiveness was 61.7% (n=74), in group 2 (propafenone) – 77.6% (n=208); $p<0.05$. The mean time of rhythm restoration in group 1 was 110 minutes, in group 2 – 22 minutes ($p<0.05$). Relief of AF parox-

ysm happened in less than 60 minutes in 25.83% (n=31) of patients in group 1, and in 64.5% (n=173) in group 2; $p < 0.05$. There were no significant differences observed in proarrhythmic and other adverse effects.

Conclusion. Propafenone in injectable form is an effective and safe AAM in AF paroxysmal form treatment in comparison with amiodarone on pre-hospital stage. In patients with AF who have no changes in cardiac structure amiodarone is not a first line drug for emergency management of recently emerged AF.

Key words: PROMETEI-INSK, atrial fibrillation paroxysmal form, medicamentous cardioversion, antiarrhythmic medications, propafenone, amiodarone.

For citation: Tarasov A.V., Kosykh S.A., Bushueva E.V. et al. Comparison of antiarrhythmic medications propafenone and amiodarone injection forms effectiveness in medicamentous cardioversion of paroxysmal atrial fibrillation. Consilium Medicum. 2019; 21 (1): 81–86. DOI: 10.26442/20751753.2019.1.190286

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенным наджелудочковым нарушением сердечного ритма, которая встречается у 1–2% в общей популяции, более 3% – у лиц старше 20 лет [1]. В большинстве случаев это клинически симптомная с прогрессирующим течением аритмия, требующая медикаментозной терапии и/или выработки других эффективных стратегий лечения [2].

В связи с большим количеством разносторонних причин, приводящих к структурной или электрофизиологической аномалии предсердной ткани, и участием 3 основных механизмов патогенеза аритмии (патологического автоматизма, как пускового, микроинтри и триггерной активности, как в инициации, так и в поддержании нарушения ритма сердца), лечение ФП в клинической практике считается непростой задачей [1]. Основная цель лечения пациентов с пароксизмальной и/или персистирующей формой ФП – это купирование аритмии или уменьшение симптомов путем снижения частоты сердечных сокращений (ЧСС) с учетом минимизации риска тромбоэмболических осложнений (ТЭО). Купирование ФП приводит к восстановлению нормальной предсердно-желудочковой синхронизации, нормализации соотношений между проводимостью и рефрактерностью, улучшению гемодинамики, предотвращению развития дилатации левого предсердия и дисфункции левого желудочка (ЛЖ), устранению угрозы ТЭО, повышению толерантности к физической нагрузке и улучшению качества жизни больных [2]. Сегодня доминирует точка зрения о целесообразности «быстрого» восстановления синусового ритма (СР) у пациентов с пароксизмальной формой ФП, и прежде всего на догоспитальном этапе. Чем раньше произошло купирование ФП, тем меньше шансов развития ремоделирования, изменения предсердной рефрактерности и эффекта «оглушенности», тем самым увеличивается вероятность сохранения СР с меньшими рисками развития ТЭО [1, 3, 4].

В связи с увеличением госпитализаций в порядке скорой медицинской помощи (СМП) в стационары с некупированными пароксизмами ФП на дому актуальность проблемы купирования ФП на догоспитальном этапе с каждым годом становится все более значимой. Спецификой работы бригад СМП на месте вызова является высокая эффективность в условиях ограниченного времени обслуживания, т.е. при минимальном времени вызова необходимо оказать квалифицированную помощь с положительным результатом. В связи с этим на сегодняшний день врачу СМП необходимо иметь эффективный и безопасный, с быстрым ответом антиаритмический препарат (ААП) в качестве оптимального и универсального средства на догоспитальном этапе купирования пароксизма ФП.

Согласно действующим рекомендациям по диагностике и лечению ФП European Society of Cardiology (ESC) 2016 г. и Российского кардиологического общества (РКО), Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции (ВНОА) и Ассоциации сердечно-сосудистых хирургов (АССХ) 2017 г. основными ААП для острого медикаментозного восстановления СР с классом рекомендации I и уровнем доказательности A являются ААП IC класса – пропafenон и ААП III класса – амиодарон [1, 2]. Поэтому актуальным вопросом на сегодняшний день будет прямое сравнение эффективности и безопасности двух этих пре-

паратов в инъекционных формах для купирования пароксизма ФП на догоспитальном этапе.

Цель работы – сравнить эффективность и безопасность применения препарата IC класса пропafenона и препарата III класса амиодарона для острого восстановления СР у пациентов с пароксизмальной формой ФП на догоспитальном этапе.

Материалы и методы

Для решения поставленной цели с апреля 2016 по август 2017 г. было проведено исследование ПРОМЕТЕЙ-ИНСК, которое является открытым, рандомизированным, многоцентровым и проспективным, направлено на оценку эффективности и безопасности применения ААП пропafenона (Пропанорм®) в инъекционной форме для купирования пароксизмальной формы ФП в сравнении с инъекционным амиодароном (Кордарон). Для участия в исследовании все пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на участие в нем и обработку персональных данных. В исследование последовательно включены 388 пациентов: 228 (58,7%) мужчин и 160 (41,3%) женщин в возрасте 29–78 лет (средний возраст – 66,29±11,14 года) с пароксизмом ФП длительностью в среднем 195 мин (3,25 ч), которые соответствовали критериям включения и не имели критериев исключения.

Введение препаратов проводилось только на догоспитальном этапе, однако оценка эффективности и безопасности исследуемых препаратов происходила как на дому или в салоне автомобиля СМП (в условиях определенного ограничения времени обслуживания вызова бригадами фельдшерского и врачебного профиля), так и в стационарах, участвующих в исследовании. Учитывая критерии включения и исключения, больные с пароксизмальной формой ФП были рандомизированы путем конвертов на 2 группы (набор сравнения происходил 1:2): 1-й группе (120 пациентов) с целью купирования пароксизма ФП вводился внутривенно струйно амиодарон (Кордарон) в дозе 5 мг на 1 кг массы тела, 2-й группе (268 пациентов) внутривенно струйно – пропafenон (Пропанорм®) в дозе 2 мг на 1 кг массы тела. По электрокардиограмме (ЭКГ) должен быть зарегистрирован эпизод ФП (длительностью не более 48 ч без подготовки оральных антикоагулянтов – ОАК или до 7 сут включительно на фоне приема ОАК), коррекция дозы пропafenона или амиодарона проводилась в зависимости от массы тела пациента. После введения ААП оценивались эффективность препарата (восстановление СР), время восстановления и наличие гемодинамических, экстракардиальных или проаритмических побочных эффектов.

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Мужчины и женщины в возрасте от 18 лет и старше, страдающие пароксизмальной формой ФП.
2. Наличие пароксизма ФП любого генеза, подтвержденного ЭКГ (согласно классификации РКО, ВНОА и АССХ 2017 г. [2]), длительностью минимум 1 ч, но не более 48 ч без подготовки ОАК или до 7 сут включительно на фоне приема ОАК.

Критерии исключения:

1. Острый коронарный синдром или другие нестабильные формы ишемической болезни сердца (ИБС).
2. Перенесенный инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе.
3. Брадикардия менее 45 в 1 мин, синдром слабости синусового узла, нарушения антиовентрикулярной про-

Таблица 1. Общая характеристика пациентов 1-й группы (амиодарон) в сравнении со 2-й группой (пропафенон)
Table 1. General characteristics of group 1 patients (amiodarone) in comparison with group 2 (propafenone)

Характеристика	1-я группа (n=120)	2-я группа (n=268)	p
Возраст, лет	66,2±12,6	66,3±11,0	0,90
Масса тела, кг	77,2±11,2	78,7±12,7	0,25
Мужчины	74 (61,7%)	154 (57,5%)	0,43
Женщины	46 (38,3%)	114 (42,5%)	0,43
Длительность приступа, мин	210 (120–720)	180 (90–390)	0,071
Длительность пароксизмальной формы ФП, годы	2,2 (1–8)	2,4 (1–6)	0,81
ЧСС на приступе ФП	117±19	121±23	0,35
Коморбидность:			
Гипертоническая болезнь	101 (84,2%)	182 (78,8%)	0,26
ИБС (без ИМ)	40 (33,3%)	69 (29,9%)	0,506
ОНМК/ТИА	4 (3,3%)	2 (0,9%)	0,09
Сахарный диабет	0 (0%)	8 (3,5%)	0,009
ХСН (класс NYHA):			
I	95 (79,1%)	167 (72,3%)	0,15
II	6 (5%)	14 (6,06%)	0,7
Сопутствующая терапия:			
ИАПФ	56 (47%)	91 (39%)	0,19
БРА	33 (28%)	55 (24%)	0,44
Антагонисты кальция	29 (24%)	27 (12%)	0,002
β-Адреноблокаторы	46 (38,3%)	84 (36,4%)	0,71
Статины	12 (10%)	16 (7%)	0,31
АТК:			
0	31 (25,8%)	69 (29,9%)	0,43
1	23 (19,2%)	58 (25,1%)	0,21
2	14 (11,7%)	32 (13,9%)	0,6
3	13 (10,8%)	7 (3,0%)	0,002
4	37 (30,8%)	49 (21,1%)	0,039
5	2 (1,7%)	16 (6,9%)	0,047
Примечание. АТК – антитромботическая терапия: 0 – не принимают, 1 – антиагрегант, 2 – варфарин, 3 – дабигатран, 4 – ривароксабан, 5 – аликсабан; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ТИА – транзиторная ишемическая атака, ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина. Note. АТТ – antithrombotic therapy: 0 – no therapy, 1 – antiplatelet, 2 – warfarin, 3 – dabigatran, 4 – rivaroxaban, 5 – apixaban; ACVD – acute cerebrovascular disease; TIA – transient ischemic attack, ACEI – angiotensin-converting enzyme inhibitors, ARB – angiotensin II receptor blockers.			

водимости, блокада ножек пучка Гиса, синдром удлиненного интервала QT.

- Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) с нарушением систолической функции ЛЖ (фракция выброса – ФВ<50%) по данным медицинских документов.
- Заболевания щитовидной железы (гипертиреоз или гипотиреоз).
- Тяжелые соматические заболевания и состояния, которые могут повлиять на результаты исследования.
- Непереносимость пропафенона (Пропанорма) и/или амиодарона (Кордарона) для соответствующих групп.

Схемы введения амиодарона и пропафенона:

- Амиодарон:** внутривенно болюсно 300 мг (максимально из расчета 5 мг на 1 кг массы тела) в 20 мл 5% раствора глюкозы в течение 20 мин, далее при неэффек-

Таблица 2. Результаты, полученные в 1-й группе (амиодарон) в сравнении со 2-й группой (пропафенон) по эффективности, динамике ЧСС, АД и интервалов ЭКГ
Table 2. Treatment effectiveness, heart rate, BP and ECG intervals dynamics results acquired in group 1 (amiodarone) in comparison with group 2 (propafenone)

Характеристика	1-я группа (n=120)	2-я группа (n=268)	p
Время купирования ФП, мин	110 (25,5–330)	22 (15–60)	0,0001
САД до, мм рт. ст.	138±15	128±25	0,77
САД после, мм рт. ст.	132±15	116±12	0,17
ДАД до, мм рт. ст.	86±15	75±15	0,63
ДАД после, мм рт. ст.	76±8	68±7	0,14
ЧСС до, уд/мин	117±19	121±23	0,35
ЧСС после, уд/мин	66±17	63±13	0,59
QRS до, с	0,076±0,013	0,072±0,014	0,13
QRS после, с	0,074±0,015	0,08±0,054	0,15
QT до, с	0,332±0,036	0,317±0,042	0,08
QT после, с	0,39±0,089	0,32±0,04	0,062
У восстановившихся CP:			
ЧСС до, уд/мин	117±19	122±24	0,33
ЧСС после, уд/мин	71±7	62±11	0,26
Купирование ФП:			
Есть до 24 ч	74 (61,7%)	208 (77,6%)	0,012
Купирование ФП до 60 мин	31 (41,89% от восстановленных и 25,83% – от всех)	173 (83,17% от восстановленных и 64,5% – от всех)	0,0001
Примечание. САД – систолическое АД. Note. SBP – systolic BP.			

тивности через 90–120 мин – 150 мг внутривенно болюсно (максимально из расчета 2,5 мг на 1 кг массы тела) в 20 мл 5% раствора глюкозы в течение 20 мин.

- Пропафенон:** внутривенно из расчета 2 мг на 1 кг массы тела в течение 10–15 мин без разведения. При отсутствии эффекта через 90–120 мин препарат можно ввести повторно, также внутривенно струйно за 10–15 мин.

Первичная конечная точка – восстановление CP на фоне применения исследуемых препаратов в инъекционных формах у больных с пароксизмальной ФП.

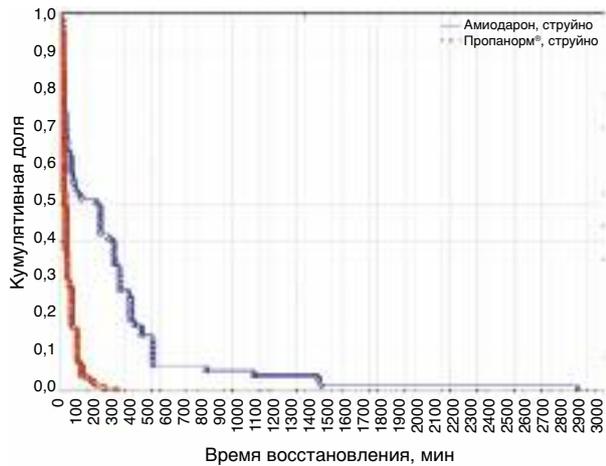
Вторичные точки:

- Время (мин) до восстановления CP после внутривенного введения пропафенона или амиодарона.
- Побочные эффекты при введении ААП – гемодинамических, экстракардиальных или проаритмических.
- Время появления нежелательных явлений при внутривенном введении ААП.

Методы исследования с клиническими показателями эффективности и безопасности:

- Физикальное обследование.
- Собрать анамнез основного и/или сопутствующего заболевания и убедиться, что это пароксизмальная форма фибрилляции предсердий.
- Показатели систолической функций ЛЖ, наличие гипокинеза, диаметр левого предсердия, межжелудочковой перегородки (оценить протокол эхокардиографии, если таковое исследование проводилось).
- ЭКГ в 12 стандартных отведениях до включения в исследование (наличие ФП, частоты желудочковых сокращений, QRS, отсутствие рубцовых изменений).
- ЭКГ после восстановления (оценка ритма – CP, интервалы P-Q, QRS, Q-T).

Рис. 1. График Каплана–Мейера для 1 и 2-й групп пациентов, у которых ритм восстановился с учетом временного критерия.
Fig. 1. Kaplan–Meier graph for group 1 and group 2 patients who had rhythm restored with account of time criterion.



Примечание. Здесь и далее на рис. 2: лог-ранговый критерий, $p < 0,0001$.
Note. Here and elsewhere on figure 2: log-rank test, $p < 0,0001$.

6. Основные показатели жизнедеятельности (ЧСС, артериальное давление – АД).

При обработке результатов исследования использовали пакет статистического анализа данных Statistica 10 for Windows (StatSoft Inc., USA), расчет выполнялся на персональном компьютере с использованием приложения Microsoft Excel. Количественные переменные описывались следующими статистиками: числом пациентов, средним арифметическим значением (M), стандартным отклонением от среднего арифметического значения (β), 25- и 75-м перцентилями, медианой. Качественные переменные описывались абсолютными и относительными частотами (процентами). Различия считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$. При сравнении использованы методы статистического анализа: χ^2 -критерий Пирсона, непарный t-критерий Стьюдента, критерий Манна–Уитни. При определении эффективности ААП за период наблюдения пациентов в исследовании рассчитывались кривые выживаемости методом Каплана–Мейера. Сравнение между ААП проводилось по критерию логарифма рангов.

Общая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Группы сравнения были сопоставимы по полу, возрасту, показателям ЭКГ, аритмологическому анамнезу, сопутствующей патологии и терапии.

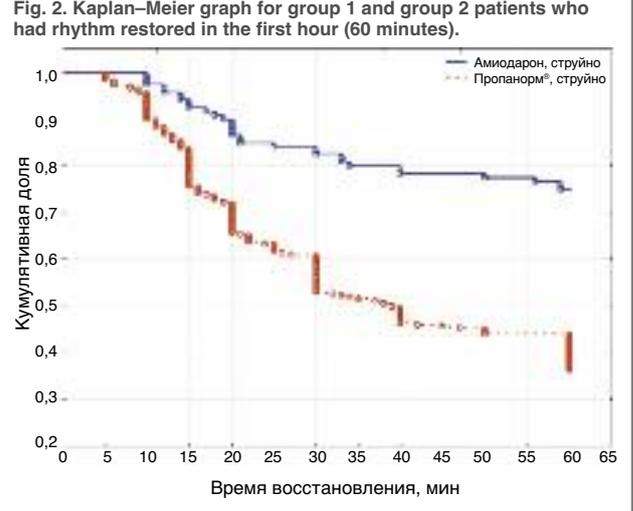
Результаты и обсуждение

Эффективность ААП оценивалась до восстановления СР в течение 24 ч наблюдения. В 1-й группе (амиодарон) эффективность составила 61,7% ($n=74$), во 2-й группе (пропафенон) – 77,6% ($n=208$); $p=0,012$. Среднее время восстановления в 1-й группе 110 мин, во 2-й группе – 22 мин ($p=0,0001$). Купирование пароксизма ФП до 60 мин составило в 1-й группе 25,83% ($n=31$), во 2-й – 64,5% ($n=173$); $p < 0,05$. В табл. 2 представлены результаты сравнения между 1 и 2-й группой по эффективности и динамике ЧСС, АД, интервалов ЭКГ до и после введения ААП.

На рис. 1, 2 представлено графическое сравнение эффективности ААП с учетом временного критерия.

Полученные в исследовании ПРОМЕТЕЙ-ИНСК результаты эффективного восстановления ритма на фоне внутривенного введения пропафенона в 77,6% случаях в течение 24 ч наблюдения и 64,5% в течение 1 ч соответствуют данным ряда клинических исследований. В 2001 г. I.Khan показал, что внутривенное введение пропафенона приводит к восстановлению СР у 60–79% больных в течение 30–90 мин [5]. В исследовании G.Boriani и соавт.

Рис. 2. График Каплана–Мейера для 1 и 2-й групп пациентов, у которых ритм восстановился в 1-й час (60 мин).
Fig. 2. Kaplan–Meier graph for group 1 and group 2 patients who had rhythm restored in the first hour (60 minutes).

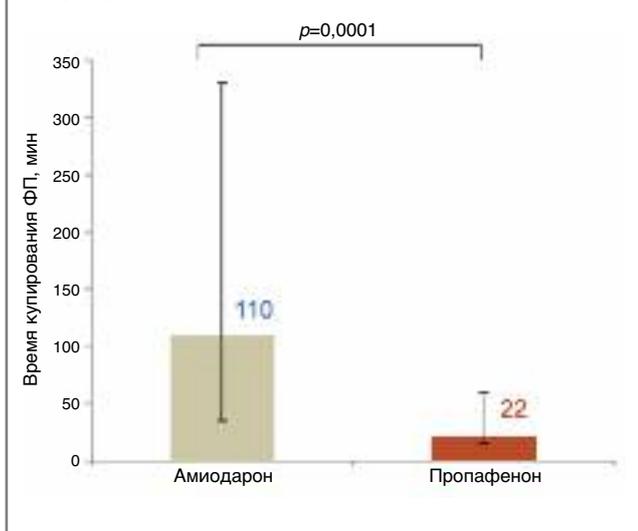


(2002 г.) после внутривенного введения болуса пропафенона эффективность составила от 51 до 78%, и она увеличивалась со временем: восстановление СР через 1 ч от начала терапии произошло у 57%, через 2 ч – у 66%, через 4 ч – у 72% и через 8 ч – у 78% пациентов [6]. В 2003 г. G.Naccarelli и соавт. провели обзор клинических исследований эффективности ААП при купировании пароксизмальной формы ФП (а стоит отметить, что в исследовании ПРОМЕТЕЙ-ИНСК были включены пациенты только с пароксизмальной формой ФП), наиболее эффективными оказались ААП IC класса флекаинид и пропафенон по сравнению с амиодароном, соталолом и хинидином [7].

В исследовании ПРОМЕТЕЙ-ИНСК купирование пароксизма ФП в течение 60 мин составило в группе пропафенона 64,5% ($n=173$), а в группе амиодарона – 25,83% ($n=31$; $p < 0,05$), что являлось достоверным отличием (см. рис. 2). Также достоверное отличие было получено по результатам среднего времени восстановления (в группе амиодарона – 110 мин, в группе пропафенона – 22 мин). На рис. 3 представлено среднее время купирования аритмии при введении амиодарона в сравнении с пропафеноном.

Временные параметры восстановления СР у пациентов с пароксизмальной формой ФП при использовании флекаинида, пропафенона и амиодарона было исследованы A.Corti и соавт. в 2010 г. Авторы представили результаты наблюдения за 378 пациентами, которые были госпитализированы в отделение интенсивной терапии в течение 1-х суток от начала приступа тахикардии. У всех пациентов имелись минимальные структурные изменения миокарда и сохраненная ФВ ЛЖ. В течение первых 6 ч СР восстановился у 72% пациентов в группе флекаинида, в 55% случаев – при использовании пропафенона, и только у 30% пациентов, получавших амиодарон [8]. В 2012 г. A.Sestito и соавт. оценили эффективность восстановления СР в течение 8 ч различных ААП при недавно возникшей ФП, которая составила для внутривенно вводимого и перорального пропафенона 75 и 76% соответственно, внутривенно вводимого флекаинида – 75% и для внутривенно вводимого амиодарона – только 57% ($p < 0,01$), однако все ААП по сравнению с группой плацебо (37%) оказались достаточно эффективными [9]. Низкая частота купирования пароксизмальной формы ФП первые 2–3 ч после внутривенного введения амиодарона объясняется особенностями фармакодинамики и фармакокинетики, поэтому в исследованиях, где оценка эффективности амиодарона проводилась 24 ч и более, препарат показывал сопоставимую эффективность с другими ААП [10].

Рис. 3. Сравнение между исследуемыми ААП по среднему времени восстановления СР.
Fig. 3. Comparison of studied AAM according to mean time to SR restoration.



На сегодня проведено более 1592 исследований по использованию пропафенона у пациентов с пароксизмальной и/или персистирующей ФП. Данный препарат отнесен к препаратам 1-го ряда для проведения фармакологической кардиоверсии при пароксизмальной форме ФП, и это один из немногих ААП, фармакодинамика которых позволяет использовать их как парентерально, так и перорально [10].

Побочные эффекты ААП при условии струйного введения препарата по результатам исследования ПРОМЕТЕЙ-ИНСК были следующие:

1. Нарушение гемодинамики (снижение АД с симптоматическими нарушениями) – в 1-й группе (амиодарон) – 5,8% (n=7), во 2-й группе (пропафенон) – 4,1% (n=11); $p=0,12$.
2. Брадикардия (значимое снижение ЧСС): в 1-й группе (амиодарон) – 10% (n=12), во 2-й группе (пропафенон) – 6,3% (n=17); $p=0,21$.
3. Модификация ФП в трепетание предсердий: в 1-й группе (амиодарон) – 2,5% (n=3), во 2-й группе (пропафенон) – 4,8% (n=13); $p=0,09$.

4. Развитие субъективных жалоб (боли в области сердца, головная боль, головокружение или диспепсические явления) на введение препарата: амиодарон – 3,33% (n=4), пропафенон – 3,7% (n=10); $p=0,75$.

5. Значимых удлинений интервалов P-Q, QRS и Q-T получено не было.

Пропафенон показал себя достаточно безопасным ААП в сравнение с амиодароном, однако сразу необходимо подчеркнуть, что использование ААП I класса, в том числе IC, противопоказано у больных с систолической дисфункцией ЛЖ (ХСН с ФВ<40%), при нестабильных формах ИБС и перенесенном ИМ [11].

Закключение

Таким образом, пропафенон в инъекционной форме является высокоэффективным и безопасным ААП при купировании пароксизмальной формы ФП в сравнении с амиодароном на догоспитальном этапе. У пациентов с ФП без структурных изменений сердца амиодарон следует использовать при резистентности к лечению другими ААП или при их непереносимости, и данный ААП не является препаратом 1-й линии для неотложной терапии недавно возникшей ФП, потому что в большинстве случаев не происходит быстрого купирования аритмии при его внутривенном введении.

Настоящая работа представляет результаты законченного исследования ПРОМЕТЕЙ-ИНСК и является началом серии публикаций по вопросам безопасности и особенностям антиаритмических механизмов исследуемых ААП.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al. 2016 Esc Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. The Task Force for the management of atrial fibrillation of the ESC. Developed with the special contribution of the EHRA of the ESC. Endorsed by the ESO. Eur Heart J 2016; 37 (38). DOI: 10.1093/eurheartj/ehw210
2. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО и ВНОА, 2017. [Diagnostika i lechenie fibrillatsii predserdii. Rekomendatsii RKO i VNOA, 2017 (in Russian).]
3. Goette A, Honeycutt C, Langberg JJ. Electrical remodelling in atrial fibrillation. Circulation 1996; 94 (7): 2968–74.

4. Sra J, Zaidi ST, Krum D et al. Correlation of spontaneous and induced premature atrial complexes initiating atrial fibrillation in humans: electrophysiologic parameters for guiding therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; 12 (12): 1347–52.
5. Khan IA. Single oral loading dose of propafenone for pharmacological cardioversion of recent onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 542–7.
6. Boriani G, Martignani C, Biffi M et al. Oral loading with propafenone for oral conversion of recent-onset atrial fibrillation. A review of in-hospital treatment. *Drugs* 2002; 62: 415–23.
7. Naccarelli GV, Walbrette 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; 91 (Suppl.):15D–26D.
8. Conti A, Del Taglia B, Mariannini Y et al. Management of patients with acute atrial fibrillation in the ED. *Am J Emerg Med* 2010; 28: 903–10.
9. Sestito A, Molina E. Atrial fibrillation and the pharmacological treatment: the role of propafenone. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012; 16 (2): 242–53.
10. Миллер О.Н., Тарасов А.В., Дик И.С., Беляева И.Е. Кулирование фибрилляции предсердий на догоспитальном и стационарном этапах с позиций доказательной медицины. *Consilium Medicum* 2016; 18 (10): 8–18. [Miller O.N., Tarasov A.V., Dik I.S., Belyaeva I.E. Atrial fibrillation management on prehospital and in-hospital phases, based on the principles of evidence-based medicine. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (10): 8–18. (in Russian).]
11. Тарасов А.В. Вопросы безопасности антиаритмической терапии. *Consilium Medicum*. 2014; 16 (10): 44–9. [Tarasov A.V. Voprosy bezopasnosti antiaritmicheskoi terapii. *Consilium Medicum*. 2014; 16 (10): 44–9. (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Тарасов Алексей Владимирович – канд. мед. наук, зав. отд-нием хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции ФГБУ НМИЦ ПМ. E-mail: a730tv@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4277-1711>

Косых Сергей Анатольевич – зав. Пушкинской подстанции Северо-Восточного округа ГБУЗ МО «Московская областная ССМП», глав. внештатный специалист по СМП мед. округа №1 Минздрава Московской области, врач скорой медицинской помощи, анестезиолог-реаниматолог высшей категории

Бушуева Елена Викторовна – зав. 3-м кардиологическим отделением ГБУЗ «ГКБ №67 им. Л.А.Ворохобова»

Давтян Карапет Воваевич – д-р. мед. наук, рук. отд. нарушений ритма и проводимости сердца ФГБУ НМИЦ ПМ

Миллер Ольга Николаевна – д-р мед. наук, проф. каф. неотложной терапии, эндокринологии и проф. патологии ФПК и ППВ ФГБОУ ВО НГМУ. E-mail: miller.olga@list.ru

Aleksei V. Tarasov – Cand. Sci. (Med.), Head of Department of Surgery of Complex Cardiac Rhythm Disturbances and Cardiac Pacemaker Implantation, National Medical Research Center for Preventive Medicine. E-mail: a730tv@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4277-1711>

Sergei A. Kosykh – Head of Puskin station of North-East district State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region Moscow Regional Ambulance Station, Chief external expert on EMC at medical district №1 of Moscow region Ministry of Health, emergency physician, first category intensivist

Elena V. Bushueva – Head of the 3rd Cardiological Department, L.A.Vorokhobov City Clinical Hospital №67

Karapet V. Davtyan – D. Sci. (Med.), Head of Department of Arrhythmias and Impairment of Heart Conduction, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Olga N. Miller – D. Sci. (Med.), Prof. at Department of Emergency Medicine, Endocrinology and Industrial Pathology, Novosibirsk State Medical University. E-mail: miller.olga@list.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 11.01.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.03.2019