

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ КУПИРОВАНИЯ ПАРОКСИЗМОВ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ ПРОПАФЕНОНОМ

Захар А., Антонченков И.В., Борисова Е.В., Попов С.В., Курлов И.О.
НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН, Томск

Резюме

Исследование выполнено с целью изучения клинической эффективности, безопасности и электрофизиологических эффектов пропафенона для купирования пароксизмов фибрилляции предсердий (ФП).

Обследовано 45 пациентов с пароксизмами ФП длительностью до 48 часов. С целью восстановления синусового ритма (СР) использовали однократный пероральный прием 600 мг пропафенона. Купирование ФП проводилось под контролем холтеровского мониторирования ЭКГ и АД.

Антиаритмический эффект оценивали на основании результатов динамики электрофизиологических параметров, определяемых с помощью чреспищеводного электрофизиологического исследования сердца (ЧП ЭФИ) у 12 пациентов.

Сравнительный анализ полученных результатов показал, что пропанорм является эффективным антиаритмическим препаратом для купирования пароксизмов ФП. Восстановление синусового ритма сердца (СР) происходит в 88,9 % случаев, а электрофизиологическими критериями антиаритмического эффекта являются: прирост частотной точки индуцирования (ЧТИ) на 140 имп/мин, исчезновение зоны уязвимости предсердий и удлинение эффективного рефрактерного периода (ЭРП) АВ узла на 50 мс.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, пропанорм, чреспищеводное исследование сердца.

Пароксизмальная форма ФП — чрезвычайно часто встречающаяся аритмия сердца, которой страдают миллионы людей во всем мире, и которая по частоте распространенности уступает только экстрасистолии [1]. ФП выявляют у 0,5% лиц в возрасте 50-59 лет. В литературе имеются данные о том, что в последние годы распространенность ФП увеличивается.

Несмотря на то, что ФП не относится к жизнеугрожающим аритмиям, она является независимым фактором повышения риска смерти у различных категорий кардиологических больных [2]. В случаях, когда пароксизм ФП приводит к развитию выраженной сердечной недостаточности и/или тяжелого ангинозного приступа, показана электрическая кардиоверсия. При относительно стабильном состоянии пациента с целью кардиоверсии, в первую очередь, назначают антиаритмические препараты (ААП) I или II класса по классификации Williams-Harrison [3].

Высокая эффективность ААП I класса для купирования ФП подтверждена многочисленными исследованиями и не вызывает сомнений [1]. Среди разнообразных антиаритмических средств наиболее эффективными считаются препараты, которые по своим электрофизиологическим свойствам относятся к подклассу I C класса. Одним из наиболее эффективных препаратов этого класса считается пропанорм [4]. Фармакокинетика данного лекарственного позволяет назначать его внутрь в нагрузочной дозе. Пероральное назначение пропанорма,

вне всякого сомнения, имеет большое преимущество перед внутривенной терапией для купирования пароксизмов ФП и дает возможность широкого применения в условиях поликлиники, отделениях стационаров общего профиля, а также амбулаторно самими больными.

В течение 90-х годов пропанорм все шире используется, но, как правило, опубликованные исследования посвящены оценке противорецидивного действия препарата при наджелудочковой тахикардии [4, 5], тогда как его купирующий эффект у пациентов с пароксизмом ФП изучался лишь в единичных работах с небольшим количеством пациентов [6].

Цель настоящего исследования — изучение клинической эффективности, безопасности и электрофизиологических эффектов перорального приема 600 мг пропафенона (пропанорма, PRO.MED.CS Praha a.s.) в купировании пароксизмов ФП.

Материалы и методы

В исследовании были проанализированы результаты обследования и лечения 45 пациентов (24 мужчин и 21 женщин) в возрасте от 29 до 65 лет. У всех были документированы пароксизмы ФП, продолжительность которых варьировала от двух до 48 часов. В процессе клинического обследования ИБС была диагностирована у 18 пациентов, ИБС в сочетании с гипертонической болезнью II стадии — у 10, у 3 пациентов выявлено диффузное увеличение щитовидной железы без признаков тиреотоксикоза, у двух паци-

ентов — миокардитический кардиосклероз, еще у двух — дилатационная кардиомиопатия, и у одного пациента диагностирована кардиомиопатия токсического происхождения, а в 9 случаях ФП была расценена как идиопатическая (“lone”). Из исследования исключали лиц старше 65 лет, а также с врожденными и приобретенными пороками сердца, артериальной гипотонией (систолическое АД — менее 100 мм рт.ст.) нестабильной стенокардией с изменениями сегмента ST и зубца T на ЭКГ, недавно перенесенным инфарктом миокарда (сроком менее 6 мес.), недостаточностью кровообращения III-IV степени по классификации NYHA, нарушением внутрижелудочковой (QRS больше 120мс) и/или АВ проводимости (PQ больше 200 мс), синдромом слабости синусового узла и /или синкопальными состояниями неясного генеза в анамнезе, синусовой брадикардией (ЧСС менее 40 уд. в мин.).

Восстановление СР у больных с ФП должно быть предпринято во всех случаях при отсутствии противопоказаний к восстановлению ритма, которыми считаются: тромбоз левого предсердия, предшествующее нарушение мозгового кровообращения, выраженные нарушения электролитного баланса (содержание калия в сыворотке крови меньше 3,5 ммоль/л), выраженная почечная/печеночная недостаточность, наличие обструктивных заболеваний легких, гормонально подтвержденная дисфункция щитовидной железы.

С целью восстановления СР использовался однократный пероральный прием 600 мг пропанорма. Купирование ФП проводилось под контролем холтеровского мониторирования ЭКГ и АД.

С целью изучения влияния пропанорма на функцию проводящей системы сердца у пациентов с пароксизмами ФП были обследованы 12 человек (7 мужчин и 5 женщин) в возрасте от 40 до 55 лет. Продолжительность аритмического анамнеза варьировала от 6 месяцев до 5 лет, частота рецидивирования приступов составляла, в среднем, $2,6 \pm 1,2$ в месяц. ИБС диагностирована у 8 пациентов, а у 4 пациентов ФП была расценена как “lone”. После отмены ААП (не менее, чем за 48 часов) всем пациентам проводили фоновое ЧП ЭФИ.

Диагностическая чреспищеводная электростимуляция включала в себя учащающую и программируемую стимуляцию предсердий [7, 8]. Учащающую стимуляцию начинали с частоты, превышающей спонтанную на 10%, затем частоту стимуляции дискретно увеличивали на 10 имп/мин до достижения периодики Самойлова-Венкебаха, но не более 200-220 имп/мин, ввиду опасности развития желудочковой тахикардии. Программируемую стимуляцию предсердий проводили одиночными стимулами на базовом ритме, превышающем спонтанный на 10%. Стимуляцию начинали

с задержки тестирующего стимула 400-600 мс, а затем дискретно уменьшали ее на 10 мс до достижения эффективного рефрактерного периода (ЭРП) АВ соединения. Если ФП индуцировать не удавалось, то частоту базового ритма дискретно увеличивали на 10 имп/мин (до появления периодики Самойлова-Венкебаха или достижения 200 имп/мин) и программированную стимуляцию одиночным стимулом повторяли вновь. Следующий этап стимуляции — стимуляция залпом асинхронных стимулов с частотой 200-300-400-500-600 импульсов в минуту продолжительностью две секунды. Стимуляцию прекращали на той частоте, на которой индуцировался пароксизм ФП. Во время ЧП ЭФИ оценивали следующие показатели: продолжительность интервала R-R спонтанного ритма, время восстановления функции синусового узла (ВВФСУ), корригированное ВВФСУ (КВВФСУ), точку Венкебаха (ТВ), ЭРП АВ соединения в антеградном направлении, зону уязвимости, частотную точку индуцирования (ЧТИ). ЧТИ — частота стимуляции, при которой индуцировались пароксизмы ФП продолжительностью более двух мин. После индуцирования пароксизма (длительностью более, чем два часа) с целью купирования пароксизма назначали 600 мг пропанорма внутрь. После восстановления СР повторно проводили ЧП ЭФИ и изучали изменение тех же самых показателей в остром медикаментозном тесте (ОМТ) и в хроническом медикаментозном тесте (ХМТ), после 5-дневного приема препарата внутрь в суточной дозе 600 мг (по 250 мг 4 раза в сутки).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ “Statistica for Windows” фирмы StarSoft Inc., версия 4.3 с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

При анализе результатов применения пропанорма, как средства для восстановления СР при пароксизмальной ФП, с помощью холтеровского мониторирования ЭКГ была продемонстрирована эффективность препарата. Применение 600 мг пропанорма внутрь способствовало восстановлению СР у 40 (88,9%) из 45 пациентов. ФП сохранилась у двух пациентов с дилатационной кардиомиопатией, у пациента с кардиомиопатией токсического происхождения, у одного пациента с миокардитическим кардиосклерозом и у одного пациента — с диффузным увеличением щитовидной железы. У всех больных с сохранением ФП передне-задний размер ЛП превышает 45 мм.

Время восстановления СР составило, в среднем, 150 ± 20 мин. Купирующий эффект пропанорма наступил в первые 2 часа от момента приема препарата у 23% (51,5%) пациентов, к 4 часу — у 9 (20%), а к 8 часу — еще у 8 (17,8%). Высокая эффективность про-

Таблица

Влияние пропанорма на функцию проводящей системы сердца

	RR (мс)	ВВФСУ (мс)	КВВФСУ (мс)	Точка Венкебаха (имп/мин)	ЭРП АВ (мс)	Зона уязвимости (мс)	ЧТИ (имп/мин)
1-Фон	809,11±71,43	1205,22±47,68	393,11±61,15	177,78±10,93	251,11±17,64	30±45,8	370±45,8
2-ОМТ	887,89±57,91	1309,44±48,95	421,56±34,54	163,33±7,07	294,44±10,14	-	510±51,6
3-ХМТ	900,56±56,86	1339±48,43	436,33±45,09	150,00±7,07	308,89±11,76	-	465±45,1
P ₁₋₂	0,02	0,003	0,25	0,005	0,005	-	0,05
P ₁₋₃	0,008	0,002	0,11	0,001	0,001	-	0,05

панорма в первые два часа после приема препарата у 52,5% пациентов соответствует фармакокинетике препарата при приеме внутрь. Пропанорм быстро и полностью всасывается в желудочно-кишечный тракте в течении двух часов и его концентрация в плазме крови достигает максимума. Биодоступность препарата повышается с увеличением дозы препарата, например, при повышении дозы пропafenона в 3 раза его плазменные концентрации возрастают в 10 раз [9].

Аритмогенные эффекты препарата были оценены по результатам холтеровского мониторирования ЭКГ у 45 пациентов.

У 6 (13,7%) пациентов прием пропанорма привел к трансформации ФП в трепетание предсердий с последующим восстановлением СР у 4 пациентов. у одного из них зарегистрировано трепетание предсердий с АВ проведением 1:1, перешедшее вновь в ФП, без восстановления СР. У одного пациента в момент восстановления СР отмечался узловой ритм с частотой сокращения желудочков 56 уд/мин, у одного — переходящая АВ блокада II степени. Гемодинамических нарушений не наблюдалось.

Влияние препарата на гемодинамику было оценено по результатам суточного мониторирования АД. У 3 (6,7%) пациентов прием препарата привел к снижению систолического АД ниже 100 мм рт.ст., у одного из них АД было зарегистрировано на уровне 85/60 мм рт.ст. и сопровождалось ухудшением состояния в виде слабости, головокружения и тошноты (проводили мероприятия для нормализации АД); у остальных двух пациентов жалоб не было.

Побочные эффекты пропанорма были оценены на основании жалоб пациентов. Головокружение наблюдалось у одного пациента, и еще у одного отмечалась тошнота; других жалоб не было.

Пропанорм изменял электрофизиологические показатели сердца следующим образом: точка Венкебаха снизилась на всех этапах исследования, во время ОМТ уменьшилась, в среднем, на 15 имп/мин и продолжала уменьшаться, на фоне приема препарата в ХМТ, на 28 имп/мин (табл.). Показатель КВВФСУ тоже увеличился, в среднем, на 28,45 мс. и 43,22 мс., соответственно. Показатель ЭРП АВ соединения уве-

личился как в ОМТ, так и в ХМТ, на 45 мс и 58 мс, соответственно. Эти электрофизиологические эффекты пропafenона объясняют его сравнительно высокую эффективность. Влияние пропafenона на синусовый узел выражалось в следующем: как в ОМТ, так и в ХМТ, отмечено увеличение ВВФСУ, в среднем, на 104 мс и на 134 мс, соответственно. Показатель КВВФСУ тоже увеличился, в среднем, на 28,45 мс и 43,22 мс, соответственно. Патологических изменений функции автоматизма СУ при лечении пропанормом, по данным ЧП ЭФИ, не отмечалось, хотя было умеренное увеличение как ВВФСУ, так и КВВФСУ, но эти показатели не превышали нормальных значений.

Зона уязвимости предсердий исчезла под действием пропанорма как в ОМТ, так и в ХМТ. Второй показатель уязвимости предсердий ЧТИ увеличился, в среднем, на 140 имп/мин в ОМТ и на 95 имп/мин — в ХМТ.

Электрофизиологические параметры, характеризующие функцию синусового узла, АВ узла и уязвимость предсердий в динамике, под влиянием пропанорма, представлены в таблице.

Заключение

Пропанорм является эффективным антиаритмическим препаратом для купирования пароксизмов ФП при применении внутрь в нагрузочной дозе в 600 мг. Восстановление СР происходит в 88,9 % случаев.

Прием пропанорма в дозе 600 мг обеспечивает восстановление СР в течение двух часов — в 51,1%, в течение четырех часов — в 71,1% и в течение восьми часов — в 88,9% случаев.

У больных с пароксизмами ФП прием пропанорма внутрь в дозе 600 мг безопасен и высокоэффективен для восстановления СР, может использоваться как препарат выбора для купирования пароксизмов ФП.

Электрофизиологическими критериями антиаритмического эффекта пропанорма являются: прирост ЧТИ — на 140 имп/мин, исчезновение зоны уязвимости предсердий и удлинение ЭРП АВ узла — на 50 мс.

У больных с пароксизмами ФП прием пропанорма внутрь в дозе 600 мг не угнетает функцию синусового узла.

Литература

1. Кушаковский М.С. Аритмия сердца. СПб, 1999.-С. 498-504.
2. Goette A., Honeycutt C., Langberg J. Electrical remodeling in atrial fibrillation. Time course and mechanisms // Circulation. 1996-№94-С. 2968-2974.
3. Fresco C., Proclemer A. Clinical challenge. Management of recent onset AF. PAFIT-2 Investigators // Eur. Heart J.-1996.-Suppl С-41-47.
4. Яковлев Н.В., Заграй А.А., Соболева В.А. и др. Эффективность и переносимость пропafenона и хинидина у больных с пароксизмальной мерцательной аритмией. Результат перекрестного сравнительного исследования // Кардиология. 1996;4: 37-41
5. Яковлев Н.В., Заграй А.А., Соболева В.А. и др. Эффективность и переносимость пропafenона и верапамила у больных с пароксизмальными наджелудочковыми тахикардиями // Кардиология. 1997;5: 11-18
6. Рахматуллин Ф.К., Олейников В.Э., Татарченко И.П. противоритмическая эффективность пропafenона и верапамила при пароксизмах наджелудочковой тахикардии. Конгресс Ассоциации кардиологов стран СНГ, 1-й: Тезисы докладов. М., 1997- с. 261.
7. Соловьян А.Н. Диагностическая чреспищеводная электрическая стимуляция – неинвазивная методика электрофизиологического исследования сердца. Ч. II // Укр. Кардиол. Журн.-1998.-№9.- С. 94-102.
8. Сулимов В.А., Маколкин В.И. Чреспищеводная электрическая стимуляция сердца. Москва, 2001.
9. Bryson Н.М., Palmer К.Ж., Langtry Н.Д. et al. Propafenone: a reappraisal of its pharmacology, pharmacokinetics and and therapeutic use in cardiac arrhythmias // Drugs, 1993; 45(1): 85-130.

Abstract

The study was made to evaluate clinical efficacy, safety and electrophysiological effects of Propafenon in seizing paroxysms of atrial fibrillation (AF)

45 patients have been evaluated, with AF paroxysms lasting up to 48 hours. To restore sinus rhythm (SR) single oral intake of 600 mg Propafenon (PRO.MED.CS Praha a.s.) was used. AF paroxysms were seized under the control of ECG Holter and BP monitoring.

Antiarrhythmic effect was evaluated based on the results of dynamics of electrophysiological parameters determined by means of transesophageal heart electrophysiology studies (TE EPS) in 12 patients.

A comparative analysis of results obtained has shown that Propanorm is an effective antiarrhythmic drug to treat AF paroxysms. Heart sinus rhythm (SR) restoration takes place in 88.9% cases whereas electrophysiological criteria for antiarrhythmic response include: increased value of rate threshold of induction (RTI) by 140 impulses per minute, disappearance of atrial vulnerability zone and prolonged AV node effective refractory period by 50 ms.

Keywords: atrial fibrillation, Propanorm, transesophageal heart studies.

Поступила 20/06-2003