

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

**ПОДБОР МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ АНТИАРИТМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ
У БОЛЬНЫХ С ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ФОРМОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ
ПРЕДСЕРДИЙ В УСЛОВИЯХ СЕРИЙНОГО ТЕСТИРОВАНИЯ
АНТИАРИТМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ С ПОМОЩЬЮ
ЧРЕСПИЩЕВОДНОГО ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ**

Скиба К.А., Петрий В.В., Сулимов В.А.

Кафедра факультетской терапии № 1, ММА им. И.М. Сеченова

Резюме

В работе изучены возможности ЧП ЭФИ при серийном тестировании эффективности антиаритмических препаратов для профилактики рецидивов нарушений ритма сердца у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий. Подбор антиаритмической терапии осуществлен у 85 пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий. Серийное тестирование предполагало использование препаратов из всех 4 классов антиаритмиков. Индивидуальную эффективную антиаритмическую терапию удалось подобрать для 83 (98%) пациентов. Наиболее эффективными оказались антиаритмические препараты I класса (у 89% больных), а наилучший индивидуальный результат оказался у кордарона, при назначении которого в суточной дозе 600–800 мг был достигнут эффект в 61% случаев. С целью получения наиболее надежных результатов подбора медикаментозной терапии у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий во время диагностического теста чреспищеводной электрической стимуляции (ЧПЭС) и в ходе серийного тестирования антиаритмических препаратов целесообразно использовать “неагрессивные” способы индукции фибрилляции предсердий: учащающую, частую и программированную стимуляцию предсердий с одним и двумя задержанными импульсами.

Ключевые слова: чреспищеводное электрофизиологическое исследование, пароксизмы фибрилляции предсердий, серийное тестирование антиаритмических препаратов, подбор индивидуальной терапии.

Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий (мерцательной аритмии) — одна из наиболее часто встречающихся разновидностей аритмий сердца [2, 5, 6, 10, 12, 14]. При проведении постоянной медикаментозной профилактики рецидивов пароксизмальной и устойчивой (persistent) формы фибрилляции предсердий (ФП) возникает проблема подбора индивидуально для каждого больного эффективного антиаритмического препарата. Эмпирический подбор терапии, метод “проб и ошибок” сегодня не может устраивать кардиологов. С внедрением в клиническую практику метода чреспищеводного электрофизиологического исследования (ЧП ЭФИ), позволяющего провоцировать приступы ФП, появилась возможность оценивать индивидуальную эффективность различных антиаритмических препаратов при их пероральном приеме — серийное тестирование эффективности антиаритмических препаратов в условиях ЧП ЭФИ [1, 3, 4, 7–10].

Целью настоящей работы было изучение возможностей ЧП ЭФИ при серийном тестировании эффективности антиаритмических препаратов для профилактики рецидивов нарушений ритма сердца у больных с пароксизмальной формой ФП.

Материал и методы

В нашем открытом, сравнительном, проспективном исследовании протокол серийного тестирования антиаритмических препаратов выполнен у 85 больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий: у 46 мужчин и 39 женщин в возрасте от 19 до 69 лет, в среднем — $41,7 \pm 3,6$ лет. Время развития первого эпизода ФП колебалось от полугода до 35 лет, составляя, в среднем, $12,9 \pm 3,1$ года. Частота возникновения пароксизмов ФП колебалась от 1 раза в месяц до 4–5 раз в день, составляя, в среднем, $2,4 \pm 0,5$ в месяц. Во время пароксизма ФП частота сердечных сокращений (ЧСС) у обследованных больных колебалась от 87 до 195 в 1 мин., в среднем — $108,2 \pm 10,3$ уд./мин. У всех больных на ЭКГ в покое признаков синдрома преждевременного возбуждения желудочков не отмечалось.

В процессе клинического обследования у 37 (44%) пациентов был поставлен диагноз ишемической болезни сердца (ИБС): стенокардия напряжения I–III ФК, у 7 (8%) — крупноочаговый постинфарктный кардиосклероз; у 16 (19%) больных были выявлены ревматические пороки сердца, у 13 (15%) — артериальная гипертензия I–II стадии, у 3 (3,5%) — кардиомиопатии, у 4 (4,7%) — постмиокардитический кардиосклероз. У 12 (14%) пациентов фибрил-

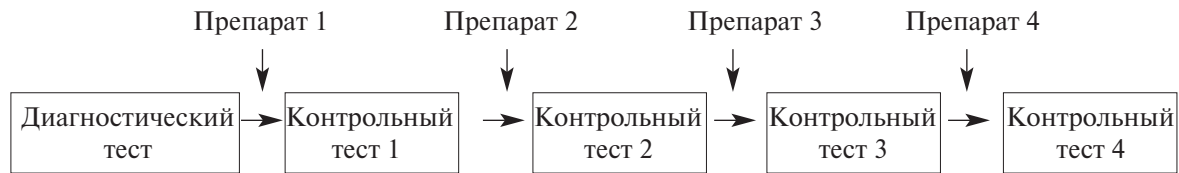


Рис. 1. Схема серийного тестирования антиаритмических препаратов

ляция предсердий была расценена как идиопатическая.

Всем больным, проводили клиническое, лабораторно-инструментальное обследование и диагностическое ЧП ЭФИ. Электрическую учащающую стимуляцию предсердий (диагностический тест) выполняли в период без приема антиаритмических препаратов или спустя 48 часов после их отмены (за исключением амиодарона и сердечных гликозидов, период отмены которых составлял 10-14 суток). В ходе диагностического ЧП ЭФИ оценивали возможность провокации приступа ФП и уточняли режим стимуляции, индуцирующий пароксизм аритмии, после чего больные включались в протокол серийного тестирования антиаритмических препаратов. Повторные ЧП ЭФИ на фоне приема антиаритмического препарата в средних терапевтических дозах осуществлялись в установленном ранее режиме ЧПЭС на 3-5 день от начала лечения (для амиодарона — на 10-15 день, рис. 1).

Принимая во внимание электрофизиологические механизмы, лежащие в основе ФП, логично предположить, что в лечении этой аритмии наиболее эффективными должны быть антиаритмические препараты, либо замедляющие скорость проведения возбуждения по предсердиям, либо увеличивающие рефрактерность миокарда предсердий, либо сочетающие эти влияния. Наиболее эффективными и наиболее широко используемыми антиаритмическими препаратами, предупреждающими рецидивирование ФП, являются, по данным ряда авторов, антиаритмические препараты I и III классов [2, 4, 6-7, 9-11]. Однако, учитывая их возможное проаритмическое действие, мы не отказывались от использования β -адреноблокаторов и антагонистов кальциевых каналов на 1-м этапе подбора эффективной профилактической антиаритмической терапии. Таким образом, серийное тестирование предполагало использование препаратов из всех 4 классов антиаритмиков: обзидан в суточной дозе 80-240 мг, верапамил в дозе 240-480 мг, хинидин дурулес в дозе 600-800 мг, этагизин в дозе 150-200 мг, аллапинин в дозе 100-150 мг, соталол в дозе 160-320 мг, кордарон в дозе 600-800 мг. Все препараты назначались перорально. Выбор последовательности назначения антиаритмических препаратов определялся анамнестическими данными об эффективности ранее проводимой антиаритмической терапии. Тести-

руемый препарат считали индивидуально эффективным, обеспечивающим профилактическое антиаритмическое действие, если в ходе контрольного ЧП ЭФИ отсутствовала возможность провоцирования устойчивого (длительностью более 30 с) приступа ФП, не возникало побочных, в том числе и проаритмических, эффектов.

Как и другие авторы [10], мы считали, что полное отсутствие спонтанных приступов фибрилляции предсердий, при условии хорошей переносимости, является свидетельством хорошей эффективности применяемого антиаритмического препарата.

Удовлетворительным эффектом долговременной профилактической антиаритмической терапии фибрилляции предсердий мы считали:

- значительное урежение пароксизмов ФП, когда их частота не превышает одного приступа в 2-3 месяца,
- существенное уменьшение продолжительности приступов ФП, обусловленное их спонтанным прекращением,
- улучшение переносимости приступа ФП, в связи с меньшей частотой сердечных сокращений во время приступа.

Под неудовлетворительным эффектом от долговременной профилактической медикаментозной терапии понимали отсутствие существенных изменений в частоте или тяжести пароксизмов ФП, а также появление побочных эффектов препаратов, либо их проаритмического действия.

Для оценки надежности подобранной антиаритмической терапии мы осуществляли за этими больными динамическое проспективное наблюдение длительностью от 3 месяцев до 6-7 лет.

Чреспищеводную стимуляцию осуществляли с помощью экспериментальных силиконовых биполярных электродов и кардиостимуляторов серии СТИКАР, разработанных и изготовленных на кафедре электроники Московского инженернофизического института под руководством профессора И.А. Дубровского.

Результаты и обсуждение

Результаты подбора индивидуально эффективной профилактической антиаритмической терапии, выполненного с помощью метода серийного тестирования в условиях ЧП ЭФИ, представлены на рис. 2.

Индивидуальную эффективную терапию в обследованной группе больных удалось подобрать у 83

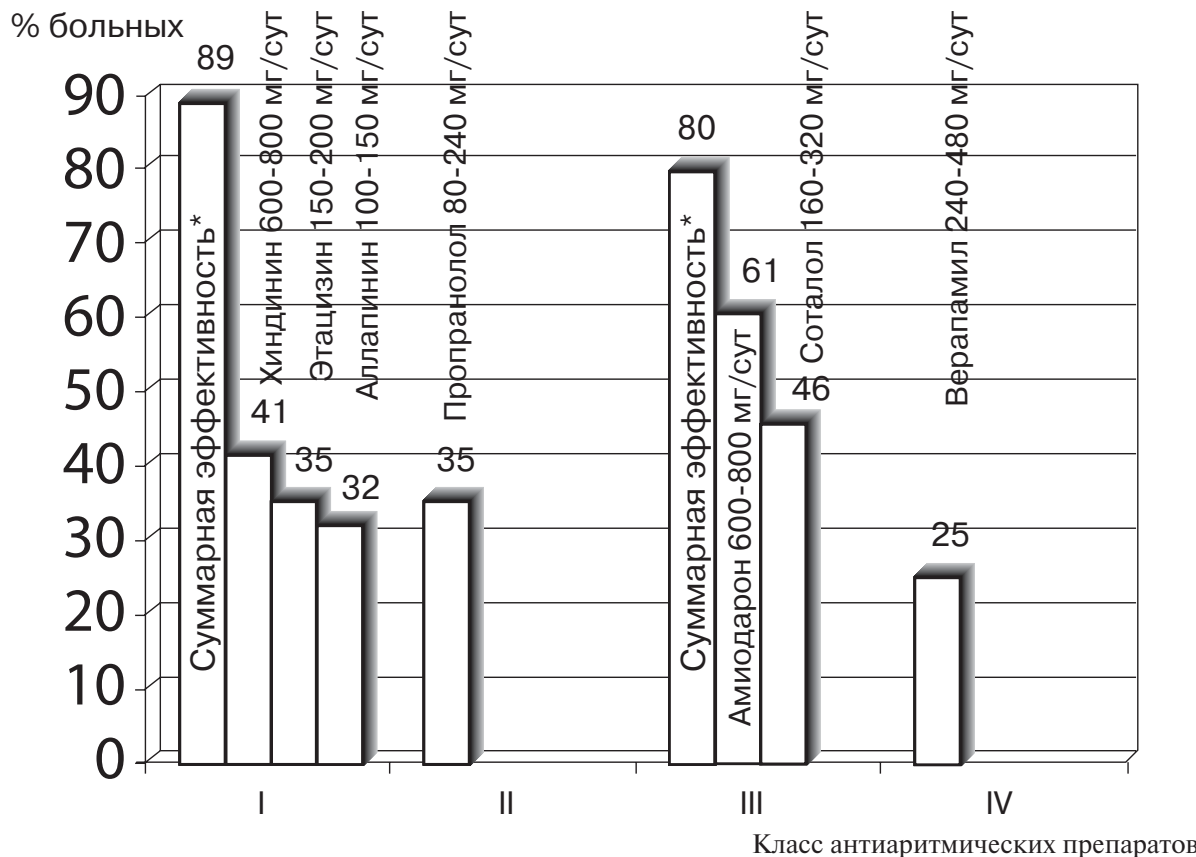


Рис. 2. Профилактическая эффективность антиаритмических препаратов по данным серийного тестирования в условиях ЧП ЭФИ у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий.

Примечание: * — суммарная эффективность противоаритмических препаратов I и III класса меньше суммы эффективности отдельных препаратов, т.к. у части больных оказались эффективными 2 препарата из одного класса.

(98%) пациентов. В ходе серийного тестирования был найден антиаритмический препарат или несколько таковых, не позволявший индуцировать пароксизм ФП при контрольном ЧП ЭФИ. Наиболее эффективными оказались антиаритмические препараты I класса (суммарная эффективность — 89%; хинидин и/или этацизин и/или аллапинин оказались эффективными у 76 больных). Менее эффективными были антиаритмические препараты III класса (кордарон и/или соталол — у 68 больных, 80% случаев).

Еще меньше была профилактическая эффективность антиаритмических препаратов II класса: применение обзидана в суточной дозе 80-240 мг позволило добиться профилактики рецидивов фибрилляции предсердий у 30 (35%) больных.

Лишь у 21 (25%) больного верапамил в суточной дозе 240-480 мг (IV класс антиаритмических препаратов) позволял предупреждать индукцию фибрилляции предсердий во время контрольного ЧП ЭФИ.

Из всех тестируемых препаратов наибольшую эффективность профилактического действия при пароксизмальной форме фибрилляции предсердий

проявил кордарон в суточной дозе 600-800 мг — у 52 (61%) пациентов.

При индивидуальной оценке профилактической активности таких антиаритмических препаратов I класса, как хинидин, этацизин, аллапинин, мы отметили, что она была существенно ниже, чем у кордарона — при назначении хинидина в суточной дозе 600-800 мг приступ ФП не возникал у 35 (41%) больных, этацизина в суточной дозе 150-200 мг — у 30 (35%), аллапинина в суточной дозе 100-150 мг — у 27 (32%) больных.

Для 29 (34%) больных был подобран один эффективный антиаритмический препарат, для 33 (39%) — два, для 17 (20%) — три антиаритмических препарата и для 6 (7%) — четыре. Это дает возможность выбора наиболее приемлемого препарата для лечения каждого конкретного больного с учетом противопоказаний, прогнозируемых побочных эффектов и доступности препарата.

В ходе серийного тестирования антиаритмических препаратов, индуцируемая мерцательная аритмия чаще всего спонтанно купировалась в сроки до 15-25 минут, а пароксизмы, возникавшие на фоне

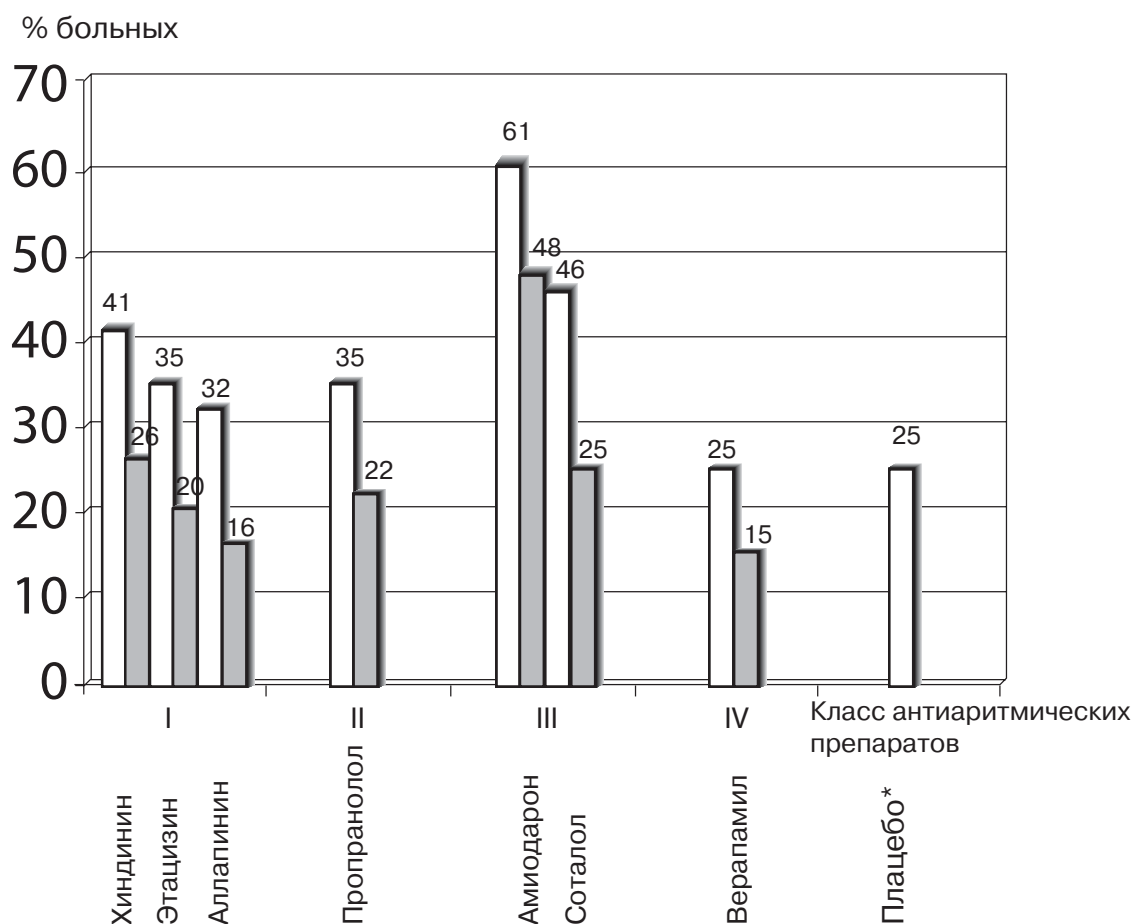


Рис. 3. Сравнительная эффективность антиаритмических препаратов различных классов при коротком курсовом приеме и при длительной профилактике рецидивов ФП, подобранных с помощью серийного тестирования у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий.

Примечание: * светлые столбики — эффективность препарата при коротком курсовом приеме; темные столбики — эффективность препарата при длительном приеме.

приема обзидана, отличались высокой устойчивостью. При необходимости, для купирования индуцированных пароксизмов мерцательной аритмии, использовали внутривенное введение таких антиаритмических препаратов, как новокаинамид до 1000 мг, ритмилен до 150 мг или пропафенон до 100-150 мг. К электроимпульсной терапии не прибегали ни в одном случае.

Последующее наблюдение за больными с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий показало, что хороший, полный антиаритмический эффект, на фоне постоянного приема выбранного антиаритмического препарата, был достигнут у 52 (61%) больных. У 33 (39%) больных был отмечен удовлетворительный, частичный антиаритмический эффект; у 21 (25%) из них наблюдались удовлетворительные результаты со снижением частоты приступов ФП до единичных (5-6 приступов в год), а у 12 (14%) наблюдалось существенное укорочение длительности возникающих пароксизмов ФП и бо-

лее хорошая их переносимость за счет меньшей ЧСС во время пароксизмов.

Оценка эффективности профилактики рецидивов ФП длительностью от 6 месяцев до 6 лет, с помощью антиаритмических препаратов, индивидуально подобранных по результатам их серийного тестирования в условиях ЧП ЭФИ во время короткого курсового приема, показала, что явное преимущество имеет кордарон (рис. 3).

Противорецидивная эффективность кордарона достигала 79% (сохранялся хороший или удовлетворительный антиаритмический эффект у пациентов, продолжавших принимать препарат). Антиаритмическая активность другого представителя антиаритмических препаратов III класса — соталола была существенно ниже, составляя только 55%.

Антиаритмические препараты I класса по своей длительной антиаритмической эффективности отчетливо уступали кордарону. Хороший или удовлетворительный эффект наблюдался нами у 63% боль-

ных, получавших терапию хинидином, у 57% больных, получавших поддерживающую терапию этазином и у 50% больных, принимавших аллапинин. По данным литературы известно, что даже на фоне приема плацебо синусовый ритм сохраняется до 6-12 месяцев [13].

Важно отметить, что длительная профилактическая эффективность всех, изучавшихся нами, антиаритмических препаратов была отчетливо ниже, чем антиаритмическая эффективность каждого из них во время короткого курсового приема в процессе серийного тестирования в условиях ЧП ЭФИ. Этот феномен “ускользания эффективности антиаритмической терапии”, когда с течением времени активность первоначально эффективного антиаритмического препарата существенно снижается, и врач вновь оказывается перед проблемой поиска нового эффективного антиаритмического препарата, на сегодня не имеет какого-либо удовлетворительного объяснения. Возможно, что, помимо особенностей фармакокинетики и фармакодинамики антиаритмических препаратов, необходимо учитывать регулярность приема пациентом назначенного препарата, а также характер течения основного заболевания и его осложнений, приведших к развитию фибрилляции предсердий: эпизоды ишемии и некроза миокарда при ИБС, прогрессирование процесса ремоделирования желудочков сердца и предсердий при их выраженном структурном поражении и т. д..

В работах ряда исследователей было обращено внимание на условия воспроизведения приступов пароксизмальной фибрилляции предсердий в ходе ЧП ЭФИ в процессе серийного тестирования антиаритмических препаратов, определяющие долговременность протективного действия подобранной медикаментозной терапии [3, 4, 7]. Показано, что методика воспроизведения приступов ФП при диагностическом ЧП ЭФИ, с помощью учащающейся, либо программированной стимуляции предсердий одиночным или парным экстрастимулом, и последующее использование этого режима индукции приступов ФП в ходе серийного тестирования антиаритмических препаратов, дает высокий результат прогностической эффективности подобранной терапии при коротком курсовом приеме и длительном лечении. Использование, “высокоагрессивных” способов провокации пароксизмов ФП (сверхчастой и программированной стимуляции асинхронными импульсами) как на диагностическом этапе ЭФИ, так и в ходе серийного тестирования антиаритмических препаратов, не дает надежных результатов при оценке эффективности антиаритмической терапии, что, повидимому, связано с деста-

билизирующим воздействием этих методов на проводящую систему предсердий.

Таким образом, у больных, у которых пароксизм фибрилляции предсердий может быть индуцирован при программированной ЧПЭС предсердий одиночным или парным экстрастимулом, серийное тестирование антиаритмических препаратов следует ограничивать “неагрессивными” режимами стимуляции предсердий. “Агрессивные” методы стимуляции у этой категории больных могут вызывать фибрилляцию предсердий, даже несмотря на прием антиаритмических препаратов. Подтверждением этого могут служить результаты нашего исследования о зависимости долговременного эффекта антиаритмического лечения, подобранного методом серийного тестирования антиаритмических препаратов, от режима индукции приступа ФП у больных с часто рецидивирующими пароксизмами фибрилляции предсердий.

Анализ результатов исследования показал, что чем “агрессивнее” были режимы чреспищеводной стимуляции предсердий, которые требовались для индукции ФП во время первоначального (базового) ЧП ЭФИ, тем хуже были результаты отдаленной профилактической терапии. Если фибрилляция предсердий первоначально индуцировалась учащающейся или программированной стимуляцией предсердий одиночным, либо парным экстрастимулом, то надежность длительного профилактического приема антиаритмического препарата, показавшего себя эффективным в процессе серийного тестирования, достигала 67-85%. В тех случаях, когда для первоначальной индукции приступа фибрилляции предсердий было необходимо использовать “высокоагрессивные” методы электрической стимуляции предсердий, эффективность профилактического приема антиаритмического препарата, оцененная в процессе серийного тестирования, составляла лишь 35-47% ($p < 0,01$).

Заключение

Учитывая неинвазивный характер, простоту и безопасность диагностического теста ЧПЭС, объективность и высокую степень эффективности способа серийного тестирования антиаритмических препаратов, можно считать, что чреспищеводное ЭФИ может быть успешно использовано в подборе медикаментозной антиаритмической терапии у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий. При подборе медикаментозной терапии целесообразно использовать “неагрессивные” способы индукции фибрилляции предсердий, в том числе учащающую, частую и программированную стимуляцию с одним или двумя задержанными импульсами.

Литература

1. Гросу А.А., Шевченко Н.М., Жосан С.И. и др. Клиническое значение мерцания/трепетания предсердий, индуцируемого электрической стимуляцией сердца через пищевод// Тер. архив. — 1989. — № 4. С. 75-78.
2. Егоров Д.Ф., Лещинский Л.А., Недоступ А.В. и др. Мерцательная аритмия. Стратегия и тактика лечения на пороге XXI века. — С-Пб., 1998. — С. 414.
3. Канорский С.Г., Скибицкий В.В., Кудряшов Е.А. Новые возможности оценки профилактической эффективности антиаритмических препаратов у больных с пароксизмальной фибрилляцией предсердий// Кардиология. — 1997. — № 3. — С. 42-46.
4. Канорский С.Г. Пароксизмальная фибрилляция предсердий (патогенетическое обоснование, и оптимизация медикаментозного лечения) — Автореф. дисс. докт. мед. наук. — Краснодар, 1998.
5. Кушаковский М.С. Аритмии сердца. — С-Пб., 1992. — С. 544.
6. Недоступ А.В. Мерцательная аритмия (Современные аспекты патогенеза, клиники, лечения, прогноза) — Автореф. дисс. докт. мед. наук. — М. — 1987.
7. Попов С. В. Электрические методы диагностики, контроля лекарственной терапии и лечения пароксизмальных тахикардий и тахикардий — Автореф. дисс. докт. мед. наук — Томск, 1996.
8. Рахматуллин Ф.К. Оптимизация антиаритмической терапии у больных с пароксизмами мерцательной аритмии методом внутриводной кардиостимуляции. Автореф. дис. канд. мед. наук. — Самара, 1993.
9. Савенкова Г.М., Попов С.В., Антонченко И.В. и др. Лечение пароксизмальной формы фибрилляции предсердий антиаритмическими препаратами I класса, подобранными на основании данных чреспищеводной электростимуляции// Вестн. Аритмологии. — 1995. — № 5. — С. 10-14.
10. Сулимов В.А., Маколкин В.И. Чреспищеводная электрическая стимуляция сердца. — М: Медицина, 2001. — С. 208.
11. Antman E. M, Beamer A. D, Cantillon C. et al. Therapy of refractory symptomatic atrial fibrillation and atrial flutter: a staged care approach with new antiarrhythmic drugs// J. Am. Coll. Cardiol. — 1990. — № 15. — P. 692-698.
12. Brand F.W., Abbott R.D., Kannel W.B. et al. Characteristics and prognosis of lone atrial fibrillation: 30-year follow-up in the Framingham study// JAMA. — 1985. — № 254. — P. 3449-3453.
13. Coplen S. E, Antman E. M, Berlin J. A, et al. Efficacy and safety of quinidine therapy for maintenance of sinus rhythm after cardioversion: a meta-analysis of randomized control trials//Circulation. — 1990. — № 82. — P. 1106 — 1116.
14. Lip G.Y., Golding D.J., Nazir M. et al. A survey of atrial fibrillation in general practice: the West Birmingham Atrial Fibrillation Project// Br. J. Gen. Pract. — 1997. — Vol.47, № 418. — P. 285-289.

Abstract

The work has studied opportunities for TE EPS in serial testing of antiarrhythmic drugs testing to prevent recurrent arrhythmia in patients with atrial fibrillation. Antiarrhythmic drug adjustment was performed in 85 patients with paroxysmal atrial fibrillation. Serial testing implied the usage of all 4 series of antiarrhythmic drugs. Individual effective antiarrhythmic therapy was adjusted in 83 (98%) patients. Class I drug appeared to be most effective (in 89% patients) with the best individual result for Cordarone which achieved effect in 61% cases when administered as 600-800 mg daily. To obtain most reliable results of pharmacological antiarrhythmic therapy adjustment in patients with paroxysmal atrial fibrillation during diagnostic transesophageal electrical stimulation (TEES) and during serial testing of antiarrhythmic drugs it is rational to use "non-aggressive" methods of atrial fibrillation induction: accelerating, frequent and programmed atrial stimulation with one or two delayed stimuli.

Keywords: transesophageal electrophysiological study, paroxysms of atrial fibrillation, serial testing of antiarrhythmic drugs, individual therapy adjustment.

Поступила 20/12-2002