

ПРИЕМ ВНУТРЬ НАГРУЗОЧНЫХ ДОЗ АНТИАРИТМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ СИНУСОВОГО РИТМА ПРИ МЕРЦАНИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Хамицаева Е.О., Джанашия П.Х., Богданова Е.Я., Шевченко Н.М.

Российский государственный медицинский университет, кафедра общей терапии ФУВ, Москва

Мерцательная аритмия является одним из наиболее часто встречающихся вариантов нарушений ритма сердца. Мерцание предсердий (МП) встречается примерно в 10 раз чаще, чем все остальные виды пароксизмальных наджелудочковых тахикардий. Распространенность МП составляет 0,5% в популяции, после 60 лет МП отмечается у 5%, а после 75 лет — у 10% людей [1].

Возникновение МП сопровождается выраженными субъективными расстройствами, тромбоэмболическими осложнениями и нарушениями гемодинамики, вплоть до появления острой или хронической недостаточности кровообращения и развития, так называемой, “аритмогенной” кардиомиопатии. Тяжесть клинических проявлений МП зависит, прежде всего, от частоты желудочковых сокращений. Частоту желудочковых сокращений можно контролировать с помощью бета-блокаторов, антагонистов кальция, сердечных гликозидов и амиодарона [2]. Контроль ЧСС позволяет значительно уменьшить выраженность нарушений гемодинамики. Однако при этом сохраняется повышенный риск возникновения тромбоэмболий — примерно 5% в год при МП неревматической этиологии. Поэтому, больным с постоянной или часто рецидивирующей формами МП необходим постоянный прием непрямых антикоагулянтов для снижения риска тромбоэмболий [3]. Полностью симптомы аритмии и риск тромбоэмболий при МП исчезают только после восстановления синусового ритма. Спонтанное восстановление синусового ритма при пароксизмальном МП в течение 24 часов наблюдается, по данным разных авторов, у 30-70% больных [6, 7, 11]. Однако, после возникновения МП очень быстро происходят прогрессирующие функциональные изменения миокарда предсердий. Это явление получило название электрического ремоделирования предсердий [10]. Пароксизмы МП вызывают такие изменения электрофизиологических свойств предсердий, которые, в свою очередь, способствуют ее возникновению и продолжению — “atrial fibrillation begets atrial fibrillation”. Вследствие этого, при увеличении продолжительности МП снижается эффективность фармакологической и электрической кардиоверсии и возрастает вероятность рецидивирования. Кроме того, при пароксизме МП продолжительностью более 48 часов резко увеличивается риск

тромбоэмболий. Поэтому, если продолжительность МП превышает 48 часов, кардиоверсию рекомендуют проводить не ранее, чем через 3 недели антикоагулянтной терапии [4]. После успешной кардиоверсии антикоагулянтная терапия должна продолжаться еще в течение 4-х недель [5]. Таким образом, при возникновении МП необходимо возможно раньше восстановить синусовый ритм, по крайней мере — в пределах 48 часов. Поэтому проблема совершенствования способов восстановления синусового ритма не только не утратила своей актуальности, а, в свете концепции электрического ремоделирования и риска тромбоэмболий, стала еще более актуальной.

Для восстановления синусового ритма может быть использована фармакологическая или электрическая кардиоверсия (КВ). Электрическая КВ более эффективна, чем фармакологическая. Эффективность электрической КВ составляет около 90% [3, 8]. Однако применение электрической КВ связано с необходимостью госпитализации, применением наркоза, некоторыми побочными явлениями и осложнениями [3].

Пароксизм МП может быть купирован с помощью внутривенного введения антиаритмических препаратов (ААП) или при приеме лекарственных средств внутрь. Преимуществом внутривенного введения ААП является более быстрое восстановление синусового ритма. Однако для внутривенного введения необходим вызов врача, нередко требуется внутривенная инфузия лекарственных препаратов, как правило, показана госпитализация и контроль гемодинамики. Преимуществом использования приема внутрь нагрузочных доз ААП являются простота и возможность самостоятельного купирования аритмии.

Для восстановления синусового ритма с помощью приема нагрузочных доз ААП внутрь наиболее эффективными являются препараты IA, IC и III классов. Долгое время единственным антиаритмическим препаратом, используемым для кардиоверсии МП, был хинидин. Прием хинидина внутрь является довольно эффективным способом восстановления синусового ритма. Разовая доза хинидина, в большинстве случаев, составляет 0,2-0,5 г. Как правило, необходим повторный прием до общей дозы 1,5-2,0 г [9]. При купировании пароксизма МП хинидином почти всегда необходимо одновременно принимать препараты, блокирующие атриовентрикулярное проведение и урежа-

ющие ЧСС при МП: верапамил, бета-блокаторы, дигоксин. Есть сообщения, что наиболее эффективно сочетание хинидина с верапамилом [1]. Эффективность хинидина в купировании МП составляет, по данным разных авторов, от 30 до 90% [1, 9]. Однако у 30-40% больных возникают побочные эффекты, препятствующие приему хинидина или требующие отмены препарата. Аритмогенное действие хинидина наблюдается в 1-16% случаев. Наиболее известным опасным осложнением лечения хинидином является возникновение желудочковой тахикардии типа “пирует”, частота которой достигает 8%. Поэтому хинидин в настоящее время редко используется для восстановления синусового ритма. В связи с этим, внимание исследований привлекает оценка эффективности и безопасности препаратов IC и III классов.

В настоящее время одним из наиболее популярных ААП класса IC для восстановления синусового ритма с помощью однократного приема внутрь является пропafenон (пропанорм). Пропafenон назначается в нагрузочных дозах 450-600 мг однократно внутрь. При таком применении быстро достигается необходимый эффективный уровень препарата в плазме. Эффективность однократного приема внутрь 450-600 мг пропafenона для купирования пароксизмального мерцания предсердий по данным многих плацебо-контролируемых исследований составляет от 56 до 83% [12-14, 16-19].

Voriani et al. в плацебо-контролируемом исследовании у 240 пациентов с пароксизмальным мерцанием предсердий продолжительностью не более 7 дней изучали эффективность и безопасность однократного приема пропafenона 600 мг внутрь [12]. Частота восстановления синусового ритма была достоверно выше в группе пропafenона и составила через 3 ч — 45%, через 8 ч — 76%; при приеме плацебо — соответственно, 18% и 37% ($p < 0,001$). Среднее время до восстановления синусового ритма составило 181 ± 118 мин, после приема пропafenона и 181 ± 112 мин — после приема плацебо ($p < 0,001$).

В другом рандомизированном, двойном-слепом исследовании у 55 больных с пароксизмальным МП продолжительностью не более 7 дней, пропafenон назначали в зависимости от массы тела больного: 450 мг для больных весом 50-64 кг, 600 мг — для 65-85 кг, 750 мг — если вес больного превышал 85 кг. Частота восстановления синусового ритма через 2 часа в группе пропafenона составила 41%, через 6 часов — 65%, что было достоверно выше, чем в группе плацебо (8% и 31%). Через 12 часов восстановление синусового ритма в группе пропafenона было достигнуто у 69% больных, а в группе плацебо — у 42% [13].

Botto et al. в плацебо-контролируемом исследовании оценивали эффективность однократного приема пропafenона в дозе 450 и 600 мг (независимо от веса

больного) в сравнении с плацебо у 105 больных с пароксизмальным МП, длительностью не более 7 дней. Эффективность 600 мг пропafenона через 2 часа была достоверно выше, чем при приеме 450 мг или приеме плацебо. Через 4, 8 и 24 часа различий в частоте восстановления синусового ритма между группами не было. В первые 4 часа среднее время до восстановления синусового ритма после приема 450 мг пропafenона составило 176 ± 56 мин, а после приема 600 мг — 110 ± 59 мин. В исследовании было показано, что при использовании 600 мг пропafenона достигается более раннее восстановление синусового ритма [14].

Эффективность однократной нагрузочной дозы пропafenона изучалась также в нерандомизированных исследованиях [20, 21]. Ergen et al. оценил назначение 600 мг пропafenона у больных с мерцанием предсердий, продолжительностью не более 72 часов. Эффективность составила 78%, среднее время восстановления синусового ритма — $2,4 \pm 0,9$ ч [20].

В исследованиях, в которых сравнивали эффективность внутривенного введения пропafenона с однократным приемом внутрь, была показана более высокая эффективность внутривенного введения препарата в первые 2 часа. Однако через 6 часов эффективность обоих способов сравнялась [12, 21].

Voriani et al. сравнивали назначение однократного приема пропafenона внутрь в дозе 600 мг с внутривенным введением 2 мг/кг в виде болюса с последующей инфузией со скоростью 0,0078 мг/кг массы тела в мин. Через 1 час восстановление синусового ритма было достоверно выше при внутривенном введении препарата — 28%, по сравнению с приемом внутрь — 3%, но через 3 ч и 8 ч достоверных различий между двумя способами введения не было. Через 3 часа восстановление синусового ритма при приеме внутрь составило 55%, по сравнению с 41% при внутривенном введении, и 10% — на фоне плацебо. Через 8 часов восстановление синусового ритма при приеме пропafenона внутрь составило 69%, при внутривенном введении — 66%, в группе плацебо — 24%. Среднее время до восстановления синусового ритма было 163 ± 114 при приеме внутрь и 138 ± 140 мин при внутривенном введении препарата [12].

Эффективность пропafenона при приеме нагрузочной дозы и при внутривенном введении была оценена в мета-анализе, опубликованном в 1998 году [21]. Двадцать семь рандомизированных исследований включали 1843 больных с пароксизмальным МП. Было показано, что внутривенное введение препарата приводит к более быстрому восстановлению синусового ритма в первые 2 часа, однако через 4 часа эффективность перорального и внутривенного применения пропafenона статистически не отличалась.

Blanc et al. сравнивали эффективность однократного приема внутрь пропafenона в дозе 600 мг и амиода-

рона в дозе 30 мг/кг (затем при необходимости — 15 мг/кг через 24 часа) у больных с мерцанием предсердий продолжительностью не более двух недель. Через 4 часа восстановление синусового ритма было достоверно выше при приеме пропafenона (37% по сравнению с 16% при приеме амиодарона), однако через 24 часа эффективность в обеих группах достоверно не отличалась и была примерно одинаковой (56% — в группе пропafenона и 47% — в группе амиодарона) [22]. Относительно невысокая эффективность купирования мерцания предсердий в данном исследовании, по видимому, связана с длительностью пароксизма МП (две недели).

Оценке безопасности нагрузочной дозы пропafenона для купирования пароксизмов МП было посвящено сравнительное многоцентровое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование SATE (Safety Antiarrhythmic Therapy Evaluation), которое включало 246 пациентов с пароксизмальным мерцанием предсердий, длительностью не более 48 часов [19]. Основной целью исследования была оценка безопасности и эффективности однократного приема пропafenона. Сравнялось 4 группы больных. Первая группа получала внутривенно дигоксин и хинидин. Вторая группа получала пропafenон, третья — пропafenон с дигоксином. Четвертая группа получала плацебо. Пропафенон назначался однократно внутрь в дозе 600 мг для больных с массой тела более 60 кг и 450 мг для больных с массой тела менее 60 кг. Дигоксин назначался внутривенно в дозе 1 мг для больного с массой тела больше 60 кг и 0,75 мг для больного с массой тела меньше 60 кг. Хинидин назначали через час после терапии дигоксином по 275 мг каждые два часа, до общей дозы 1100 мг. Тяжелых побочных явлений не наблюдалось. Из кардиальных побочных эффектов наиболее часто встречалось бессимптомное, продолжительностью не более 30 сек., трепетание предсердий с атриовентрикулярным проведением 2:1, которое было зарегистрировано у 14% в группе больных, принимавших дигоксин с хинидином, у 21% больных, принимавших пропafenон, у 18% больных, принимавших дигоксин с пропafenоном и у 8,3% в группе плацебо. Полная блокада левой ножки пучка Гиса (QRS = 0,13 сек) развилась у двух больных, принимавших дигоксин с хинидином, у трех больных, принимавших пропafenон и у двух больных — принимавших дигоксин с пропafenоном. У всех больных блокада исчезла спонтанно через $6,3 \pm 2,1$ ч. Преходящая синоатриальная блокада с паузой до 3 сек отмечалась у двух больных, принимавших дигоксин с хинидином и у двух больных, принимавших пропafenон. Авторы сделали вывод, что применение нагрузочной дозы пропafenона является более эффективным и безопасным методом восстановления синусового ритма при пароксизмальном МП, чем прием хинидина.

В странах Европы для купирования МП в течение достаточно длительного времени используется одно-

кратный прием большой дозы амиодарона. Escoubet et al. назначали 30 мг/кг амиодарона внутрь однократно у 126 больных с различными аритмиями и заболеваниями сердечно-сосудистой системы [22]. При таком режиме дозирования в плазме более быстро достигается необходимая концентрация амиодарона. Максимальная концентрация амиодарона в плазме определялась через 6 часов после приема нагрузочной дозы. Более того, концентрация в миокарде амиодарона была максимальной в предсердиях через 7 часов, а в миокарде желудочков — через 24 часа. Антиаритмический эффект был достигнут у 60% больных в пределах от 3-8 часов, в том числе при постоянном МП отмечено восстановление синусового ритма у 5 из 18 больных. Каких-либо осложнений не отмечалось, за исключением желудочно-кишечного дискомфорта у трех больных.

В 2000 г. Peuhkurinen et al. в плацебо-контролируемом исследовании изучали эффективность и безопасность однократного приема внутрь амиодарона в дозе 30 мг/кг при пароксизмальном мерцании предсердий, продолжительностью не более 48 часов. Восстановление синусового ритма наблюдалось у 50% больных в течение 8 часов (по сравнению с 20% на плацебо), а через 24 часа — у 87% больных (35% на плацебо). Среднее время восстановления синусового ритма в группе амиодарона составило 8,7 ч и 7,9 ч в группе плацебо. Побочных эффекты отмечались у трех пациентов, получавших амиодарон. У одного была диарея, у одного рвота и у одного пациента коллапс. В группе плацебо у двух больных была диарея, у одного больного — эпизод потери сознания (при суточном мониторинге ЭКГ были зарегистрированы паузы по 10 и 13 с) [23].

На кафедре общей терапии ФУВ РГМУ в 1995-1998 гг. проводилось прямое сравнение эффективности амиодарона при внутривенном введении и однократном приеме большой дозы амиодарона внутрь (30 мг/кг) у больных с длительностью МП не более 48 часов, где была показана более высокая эффективность приема амиодарона внутрь для купирования пароксизма мерцания предсердий, по сравнению с внутривенным введением амиодарона. Восстановление синусового ритма было отмечено у 68% больных при внутривенном введении и в 80% при приеме внутрь. При этом, восстановление синусового ритма при пероральном приеме амиодарона было достигнуто у всех больных с купирующим эффектом внутривенного введения амиодарона (100%). Даже при отсутствии эффекта от внутривенного введения, прием амиодарона внутрь обеспечивал купирование пароксизмов МП у 55,6% больных [24].

Таким образом, однократный прием антиаритмических препаратов внутрь является эффективным и безопасным методом восстановления синусового ритма при мерцании предсердий. Наиболее изучено применение пропafenона (пропанорм) в дозе 600 мг или амиодарона в дозе 30 мг/кг.

Литература

1. Кушаковский М.С. Фибрилляция предсердий. Санкт-Петербург – 1999.
2. Tavel ME, Sopher SM, Camm AJ. Atrial fibrillation: problems in management. // *Chest* 1996; 110: 1089-91.
3. Gallik D, Altamiano J, Singh B. Restoring sinus rhythm in patients with atrial flutter and fibrillation: pharmacologic or electrical cardioversion? // *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 1997; 2: 135-44.
4. Levy S, Breithardt G, Campbell R. "Atrial fibrillation: current knowledge and recommendation for anagement. The Working Group. Report of the European society of cardiology." // *Eur Heart J* 1998; 19: 1294-320.
5. Klein AL, Grimm RA et al. Cardioversion guided by transesophageal echocardiography: the ACUT pilot study a randomized, controlled trial. // *Ann Intern Med* 1997; 126: 200-9.
6. Ergene U, Ergen O, Fowlec J. Must antidysrhythmic agents be given to all patient with new-onset atrial fibrillation? // *Am J emerg. Med* 1999; 17: 659-62.
7. Joseph T, Dell'Ortano. Acute treatment of atrial fibrillation. Spontaneous conversion rates and cost of care. // *Am J Cardiol* 1999; 83.
8. Johan EP, Wakfare. Acute treatment of atrial fibrillation. Why and when to maintain sinus rhythm. // *Am J Cardiol* 1998, march 19.
9. Di Benedetto. Quinidine versus propafenone for conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm. // *Am J Cardiol* 1997; 80: 518-9.
10. Daoud EG, Marcovitz P, Knight B. Short-term effects of atrial fibrillation on atrial contractile function in humans. // *Circulation* 1999; 99: 3024-7.
11. The Diftalis in Acut Atrial Fibrillation (DAAF) Trial Group. Intravenous digoxin in acute atrial fibrillation: results of a randomized placebo-controlled multicenter trial in 239 patient. // *Eur Heart J* 1997; 18: 649-54.
12. Boriani G, Biffi M, Capucci A. Oral propafenone to covert recent-onset atrial fibrillation in patients with and without underlying heart disease: a randomized controlled trial. // *Ann Intern Med* 1997; 126: 621-5.
13. Azpitarte J, Alvares M, Baun O. Value of single oral loading dose of propafenone in converting recent onset atrial fibrillation: results of a randomized double-blind, controlled study. // *Eur Heart J* 1997; 18: 1649-54.
14. Botto GL, Capucci A, Bonini W. Conversion of recent onset atrial fibrillation to sinus rhythm using a single loading oral dose of propafenone, comparison of two regiments. // *Int J Cardiol* 1997; 58: 55-61.
15. Boriani G, Biffi M, Capucci A. Oral loading with propafenone: a placebo-controlled study in elderly and nonelderly patients with recent onset atrial fibrillation. // *Pacing Clin Electrophysiol* 1998; 21: 2465-9.
16. Botto GL, Bonini W, Broffoni T. Conversion of recent onset atrial fibrillation with single loading oral dose of propafenone: is in-hospital admission absolutely necessary? // *Pacing Clin Electrophysiol* 1996; 19: 1939-43.
17. Botto G, Bonini W, broffini T. A randomized crossover controlled, comparison of oral loading versus intravenous infusion of propafenone in recent-onset atrial fibrillation. // *Pacing Clin Electrophysiol*. 1998; 21: 240-4.
18. Boriani G, Biffi N, Capucci A. Conversion of onset atrial fibrillation to sinus rhythm. Effect of different drug protocols. // *Pacing Clin Electrophysiol* 1998; 21: 240-4.
19. Capucci A, Villani G, Aschieri D. Safety of oral propafenone in the conversion of recent-onset atrial fibrillation to sinus rhythm: a prospective parallel placebo-controlled multicenter study. // *Int J Cardiol*. 1999; 68:187-96.
20. Ergene V, Ergene O, Fowler J, Nazli C. Predictors of success in the conversion of new-onset atrial fibrillation using oral propafenone. // *Eur J Emerg Med* 1998; 5: 425-8.
21. Reimold S, Maisel W, Antman F. Propafenone for the treatment of supraventricular tachicardia and atrial fibrillation: a meta-analysis. // *Am J Cardiol* 1998; 82:66 N-71N.
22. Blanc JJ, Voinov C, Maarek M, for the PARSIFAL Study Group. Comparison of oral loading dose of propafenone and amiodaron for converting recent-onset atrial fibrillation. // *Am J Cardiol* 1999; 84: 1029-32.
23. Peuhkurinen K, Niemela M et al. Effectiveness of amiodaron as a single oral dose fore recent-onset atrial fibrillation. // *Am J Cardiol* 2000; 85: 462-465.
24. Дорогинин С.В. Сравнительная эффективность новокаинамида и амиодарона в купировании пароксизмального мерцания предсердий и влияние на функциональное состояние проводящей системы сердца при внутривенном введении и пероральном приеме. Дисс. к.м.н.-Москва 1997.

Поступила 26/05-2003