

АНТИАРИТМИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПЕРОРАЛЬНОГО «КОРДАРОНА» ДЛЯ КУПИРОВАНИЯ ПАРОКСИЗМОВ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У БОЛЬНЫХ ИБС

А.Ю. Юхновский

Институт терапии имени Л.Т. Малой АМН Украины, Харьков

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, «Кордарон», суточное мониторирование ЭКГ, антиаритмическая терапия, предикторы ФП.

Фибрилляция предсердий (ФП) на сегодняшний день является одной из наиболее распространенных аритмий, встречающихся в клинической практике. Частота случаев ФП в мире продолжает возрастать (до 1% среди общей популяции) [3, 4]. Несмотря на значимые достижения в понимании электрофизиологических механизмов инициации и поддержания ФП, лечение этой аритмии в большинстве случаев остается симптоматическим. Оно включает профилактическую антикоагуляцию и фармакологическую терапию, направленную на восстановление и удержание синусового ритма (СР) или коррекцию частоты желудочковых сокращений [1, 2, 8]. Сохранение СР может уменьшать клинические проявления ФП, улучшая сократительную функцию левого желудочка. Вместе с тем, протекторная антиаритмическая терапия имеет ограниченную эффективность из-за множества органотоксических эффектов, в том числе проаритмогенных [4, 5, 10]. Исследования PIAF и STAF [4, 11, 12], которые проводились на небольших популяциях пациентов и большие рандомизированные испытания (AFFIRM и RACE) изучали эти две стратегии лечения ФП [7, 9]. Вместе с тем полученные результаты можно считать значимыми лишь при определении долговременной терапии. Среди всех форм ФП пароксизмальные формы нарушения ритма составляют более 40% от общего количества ФП [6, 7, 9], однако, учитывая бессимптомные пароксизмы ФП, истинный процент ФП значительно больше. В ряде исследований была показана высокая (более 80%) купирующая эффективность разных антиаритмических препаратов (ААП) у больных с пароксизмальной ФП, но группы пациентов были разнородными, в частности, не учитывались особенности клинического течения эпизодов. Поскольку купирующий эффект в этих исследованиях оценивали через 12—24 ч, эффективность различных ААП (пропафенон, «Кордарон», прокаинамид) оказалась сопоставимой.

Достаточно большой группе пациентов протекторная антиаритмическая терапия не показана, и они могут ограничиться однократным приемом купирующей дозы в момент начала ФП. У этих больных бывают редкие (менее 1 раза в три месяца), хорошо переносимые пароксизмы ФП, однако им требуется госпитализация. Одним из наиболее широко применяемых препаратов с доказанным антиаритмическим эффектом прекращения пароксизмов ФП является препарат III класса «Кордарон». В большинстве исследований его вводили парентерально. Как известно, электрофизиологические, фармакокинетические эффекты парентерального и перорального применения «Кордарона» значительно отличаются [3]. А именно:

1. Пероральная форма «Кордарона» больше чем парентеральная способствует пролонгации потенциала действия миокарда предсердий.

2. Таблетированный «Кордарон» по сравнению с внутривенным способствует более выраженному увеличению эффективного рефрактерного периода (ЭРП) миокарда предсердий, что является одним из наиболее важных механизмов в патогенезе ФП и вызывает разрыв петли Micro RE-ENTRY.

3. «Кордарон» пероральный в меньшей степени связывается с сывороточными белками плазмы и имеет более высокий коэффициент распределения в миокарде, чем парентеральный.

4. Таблетированная форма препарата наиболее удобна для пациента.

Эти четыре обстоятельства, главным образом, обусловили выбор в настоящем исследовании именно пероральной формы «Кордарона».

Цель работы — оценка эффективности и безопасности перорального приема «Кордарона» для купирования пароксизмальной ФП у больных ИБС при длительном наблюдении.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 55 больных в возрасте от 48 до 78 лет, средний возраст (62 ± 3) года, с ИБС (стабиль-

ная стенокардия напряжения II—III функциональных классов), с документированными эпизодами ФП длительностью менее 48 часов.

Критериями включения в исследование было наличие пароксизмальной формы ФП с частотой приступов не чаще 1 раза в три месяца, субъективно хорошо переносимых, без гемодинамических нарушений во время пароксизма, эти больные ранее не должны были принимать антиаритмической терапии. Критерии исключения: длительность эпизода ФП более 48 ч, тромбозмобилические эпизоды в анамнезе, почечная или печеночная недостаточность, дилатационная и гипертрофическая кардиомиопатии, систолическая сердечная недостаточность с фракцией выброса левого желудочка < 40%, клапанная ФП, хроническое легочное сердце, гипокалиемия, синдром тахи — бради, синусовая брадикардия, повторяющиеся синоатриальные блокады в течение дневного времени суток, признаки желудочковой предэкзитации, внутрижелудочковые блокады, синдром удлинённого интервала Q—T, АВ-блокады II—III степени.

Инструментальные методы исследования сердца включали регистрацию ЭКГ в 12 стандартных отведениях и суточное мониторирование ЭКГ (СМ ЭКГ). СМ ЭКГ по Холтеру проводилось по стандартному протоколу аппаратом фирмы «Сольвейг» (DiaCard), модель 03100.

Для купирования эпизода фибрилляции предсердий использовали пероральную форму «Кордарона» из расчета средней нагрузочной дозы 5 мг/кг массы тела больного.

Лечение расценивалось как успешное при купировании ФП в течение 6 ч и отсутствии побочных эффектов: артериальной гипотензии (АД < 80 мм рт. ст.), симптоматической брадикардии, одышки пре- или синкопальных состояний, проаритмических эффектов.

В случае успешного лечения в стационаре больные продолжали прием препарата амбулаторно. Контрольные осмотры проводили каждые 3 месяца. Если купирующий эффект не наступал через 6—8 ч, пациентов, как правило, госпитализировали в стационар. Из обследованных 55 пациентов в исследование было включено 50 (90,1%), остальные 5 (9,9%) выведены по разным причинам. Всем 50 больным на 2-е сутки проводили суточное мониторирование ЭКГ (СМ ЭКГ) в межприступном периоде с целью диагностики немой ишемии миокарда, нарушения внутрипредсердной проводимости, определения аритмических предикторов пароксизмальной ФП, риска развития последующих пароксизмов ФП и более сложных и опасных комбинированных нарушений ритма, что могло позволить задуматься о целесообразности применения «Кордарона».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам СМ ЭКГ у 29 (58%) больных при суточной записи ЭКГ зарегистрирована частая, политопная, эпизодами спаренная нижнепредсердная экстрасистолия, часто аллоритмированного типа, то есть предсердная эктопия высо-

ких градаций. У 8 (16%) больных зарегистрированы эпизоды неустойчивой (до 10—15 комплексов) предсердной тахикардии из них: у 5 (10%) с тахизависимой блокадой правой ветви и у 3 (6%) с транзитной тахизависимостью по передневерхнему разветвлению левой ножки пучка Гиса (ЛНПГ). У 6 (12%) пациентов были зарегистрированы эпизоды неустойчивой хаотической многофокусной предсердной тахикардии (различная полярность зубцов Р и вариабельность интервала Р—R). В 5 случаях (10%) источником эктопической активности, видимо, явилось левое предсердие (только при сравнении с данными поверхностной ЭКГ: отрицательный зубец Р во II, III, AVF отведениях и характерной морфологией зубца Р в отведение V1 по типу «купол и шпиль»), то есть зарегистрирована левопредсердная экстрасистолия, у 3 (6%) пациентов была политопная (колебания предэктопического интервала > 0,05—0,07 с) левопредсердная экстрасистолия и у 2 (4%) — монотопная. У 2 (4%) больных зарегистрированы сложные комбинированные нарушения ритма и проводимости. Из 50 обследованных, прошедших СМ ЭКГ, нарушения внутрипредсердной проводимости выявлено у 21 (42%). У 19 (38%) пациентов обнаружена межпредсердная блокада I степени различной выраженности (длительность зубца Р > 0,12 с), а у 2 (4%) пациентов зарегистрирована межпредсердная блокада II степени различных типов: у 1 (2%) пациентов II степени с прямыми и обратными периодами Самойлова — Венкебаха и у 1 (2%) — зарегистрирована межпредсердная блокада II степени II типа (внезапное выпадение левопредсердной фазы). В дальнейшем при мониторировании она трансформировалась в блокаду II степени I типа, то есть имела место транзитная интермиттирующая межпредсердная блокада II степени II типа.

Из 50 (90,1%) пациентов, прошедших мониторирование, эпизоды немой ишемии миокарда выявлены у 6 (12%). Депрессия сегмента ST у 3 (6%) больных достигала 2,5 мм и у 3 (6%) — 2 мм, то есть была диагностически значимой. Необходимо подчеркнуть, что эпизоды немой ишемии в 3 (6%) случаях возникали в ранние утренние часы, а в 3 (6%) — в вечернее время. У всех 6 (12%) больных, наряду с эпизодами немой ишемии миокарда, отмечены электрокардиографические признаки болевой миокардиальной ишемии.

Купирующий эффект препарата в течение 6 ч не наступал у 3 (6%) больных. У 2 (4%) при СМ ЭКГ были выраженные нарушения АВ проводимости, которые могли усугубиться в результате применения антиаритмической терапии. Остальные 43 пациента (86%) были выписаны с рекомендацией приема «Кордарона» для амбулаторного купирования рецидивов ФП. Продолжительность ФП до стационарного лечения была от 2 до 48 ч, временной интервал трансформации в синусовый ритм не оценивался, поскольку все пациенты принимали разные ААП. Значение фракции выброса составляли в среднем (52 ± 3) %, переднезадний размер левого предсердия равнялся в среднем (40 ± 2) мм.

Период наблюдения составил 8 месяцев. За это время у 5 (10%) пациентов не отмечалось пароксизмов ФП. У 33 (66%) — отмечено 152 эпизода ФП. Количество пароксизмов ФП у разных больных за период наблюдения колебалось от 1 до 8 и составляло в среднем ($5,2 \pm 0,4$) эпизода. Время от начала пароксизма до приема «Кордарона» — 5—10 мин. Препарат был эффективен в 60 из 152 (39,4%) эпизодов. Среднее время купирования пароксизмов ФП — (140 \pm 60) мин. В 2 (1,3%) случаях пароксизмы купировались через 6 ч после приема «Кордарона». Остальным пациентам потребовалась госпитализация для продолжения лечения.

Побочные и проаритмические эффекты отмечены у 2 (4%) больных, принимавших препарат. В одном случае через 30 мин после купирования пароксизма ФП развилась выраженная синусовая брадикардия с частотой до 42 в 1 мин без клинической симптоматики. Мы расценили это как проаритмический эффект, связанный с подавлением скорости спонтанной диастолической деполяризации в клетках СА-соединения препаратом, хотя, с другой стороны, данный феномен может быть связан с механизмом сверхчастого подавления (overdrive suppression) во время пароксизма ФП клеток СА-соединения. У другого пациента на фоне приема «Кордарона» появился кожный зуд.

Таким образом, данное исследование показало принципиальную возможность использования ААП III класса «Кордарона» для амбулаторного купирования редких пароксизмов ФП.

В период пребывания в стационаре критериям включения соответствовали 43 (86%) больных, что позволяет, с учетом полученных результатов, говорить о возможности более широкого использования этого препарата для купирования ФП. На сегодняшний день нет общей стратегии в отношении подбираемой дозы для купирования пароксизмов ФП. Одни исследователи считают наиболее приемлемым вариантом назначение более высо-

ких доз «Кордарона», (6—8 мг/кг, общая доза 1,2—1,8 г на один прием) [13]. Другие клиницисты полагают, что меньшие дозы более безопасны и не менее эффективны с точки зрения развития побочных эффектов, и предлагают назначать «Кордарон» из расчета 2—3 мг/кг массы тела — общая купирующая доза 400 мг [14]. Опираясь на данные современной литературы и на основании собственных наблюдений, мы считаем более целесообразным назначение данного препарата в дозе из расчета 5 мг/кг массы тела больного, которая дает выраженный антиаритмический эффект при наименьшем количестве побочных эффектов.

Представляется, что предложенные дозы наиболее подходящие как в плане эффективности купирования ФП, так и с точки зрения предупреждения побочных эффектов. Во время амбулаторного этапа лечения частота возникновения побочных эффектов была достаточно низкой.

В целом можно констатировать, что такой подход эффективен и безопасен в купировании редких пароксизмов ФП. Описанная стратегия раннего амбулаторного купирования пароксизмов ФП позволит снизить необходимость стационарного лечения больных.

ВЫВОДЫ

1. Антиаритмический эффект «Кордарона» у больных на стационарном этапе составил 75% и на амбулаторном 65%, он не сопровождался существенными побочными эффектами.

2. Назначение ААП III класса «Кордарона» для самостоятельного прекращения пароксизмов ФП в амбулаторных условиях возможно лишь после установления эффективности его применения на стационарном этапе лечения.

3. Стратегия самостоятельного купирования редких эпизодов ФП эффективна и безопасна у пациентов с редкими проявлениями данной патологии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Безюк Н.Н., Нагнибеда Е.Н. Кордарон: эффективность и безопасность // Укр. мед. часоп.— 1998.— № 3.— С. 97—102.
2. Гуков А.О., Термосесов С.А., Жганов А.М. Сравнительный анализ электрограмм из разных зон правого предсердия при синусовом ритме и фибрилляции предсердий // Кардиол.— 2000.— Т. 40, № 3.— С. 39—43.
3. Дядык А.И., Ватутин Н.Т., Гриценко П.В. Патогенез фибрилляции предсердий // Укр. кардиол. журн.— 1997.— № 3.— С. 63—66.
4. Кушаковский М.С. Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий // Междунар. мед. журн.— 1998.— Т. 4, № 1.— С. 23—26.
5. Лещинский Л.А., Тюлькина Е.Е., Пупыгова С.А., Болотников А.Г. Возможности и ограничения длительной антиаритмической терапии у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий // Рос. кардиол. журн.— 2000.— № 1.— С. 10—14.
6. Негоступ А.В. Принципы лечения и профилактики жизнеугрожающих аритмий // Врач.— 2001.— № 1.— С. 36—38.
7. Нетьяженко В.З., Батушкин В.В. Сравнительная оценка эффективности и безопасности однократного применения пропafenона, амиодарона, дигоксина при купировании пароксизмов мерцательной аритмии // Укр. кардиол. журн.— 1998.— № 3.— С. 37—40.
8. Wyse D., Waldo A., DiMarco J. et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation // N. Engl. J. Med.— 2002.— 347.— P. 1825—1833.
9. Carlsson, Miketic S., Windeler J. et al. Randomized trial of rate control versus rhythm control in persistent atrial fibrillation: Strategiest of Treatment of Atrial Fibrillation(STAF) study // J. Am. Coll. Cardiol.— 2003.— 41.— P. 1690—1696.
10. Van Gelder I., Hagens V., Bosker H. et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation // N. Engl. J. Med.— 2002.— 347.— P. 1834—1840.

11. ACC/AHA/ESC guidelines for management of patients with atrial fibrillation // *Circulation*. 2001.— 104.— P. 2118—2150.

12. Miller J., Zipes D. Management of the patient with cardiac arrhythmias. A textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia: W.B. Saunders company, 2001.— P 731—736.

13. Fetsch T., Bauer P., Engberding R. et al. The Prevention of Atrial Fibrillation after Cardioversion Investigators.

Prevention of atrial fibrillation after cardioversion: results of the PAFAC trial // *Eur. Heart J.*— 2004.— 25 (16).— P. 1385—1394.

14. Corley S.D., Epstein A.E., DiMarco J.P. et al. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study // *Circulation*.— 2004.— 109 (12).— P. 1509—1513.

АНТИАРИТМІЧНА АКТИВНІСТЬ ПЕРОРАЛЬНОГО «КОРДАРОНУ» ДЛЯ ПРИПИНЕННЯ ПАРОКСИЗМІВ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ У ХВОРИХ НА ІХС

О.Ю. Юхновський

Автор обґрунтував застосування пероральної форми «Кордарону» у хворих на ІХС з пароксизмальною формою фібриляції передсердь на амбулаторному етапі лікування. Виявлено, що стратегія самостійного припинення нечастих епізодів ФП ефективна та безпечна у хворих з цією патологією.

ANTIARRHYTHMIC ACTIVITY OF ORAL CORDARONE FOR STOPPING OF ATRIAL FIBRILLATION PAROXYSMS IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE

A. Yu. Yuchnovsky

The author gives the rationale for the use of oral Cordarone in patients with coronary heart disease and paroxysmal atrial fibrillation on the out-patient stage of treatment. It has been established that the strategy of the independent using of Cordarone by patients with rare episodes of atrial fibrillation is an effective and safe method at patients with this pathology.