

## ПРОТЕКТОРНЫЙ ЭФФЕКТ ПРОПАФЕНОНА ПРИ ПАРОКСИЗМАЛЬНЫХ РЕЦИПРОКНЫХ АТРИОВЕНТРИКУЛЯРНЫХ ТАХИКАРДИЯХ

Татарский Б.А.

НИИ кардиологии им. В.А. Алмазова МЗ РФ

Пароксизмальные реципрокные атриовентрикулярные тахикардии (ПРАВТ) являются наиболее распространенной формой тахикардий и составляют 79-85% от всех пароксизмальных наджелудочковых тахикардий. Как правило, ПРАВТ обусловлены либо диссоциацией атриовентрикулярного (АВ) узла на два и более каналов, либо наличием того или иного варианта синдрома Вольфа-Паркинсона-Уайта (WPW).

Успехи, достигнутые в последние годы в изучении и лечении ПРАВТ, обусловлены внедрением в широкую практику инвазивных и неинвазивных электрофизиологических исследований, появлением ряда новых антиаритмических препаратов (ААП), различных методов их индивидуального подбора, а также развитием хирургических методов лечения ПРАВТ. Несмотря на успехи кардиохирургических методов лечения, и, в частности, радиочастотной абляции аномальных путей проведения, медикаментозная терапия продолжает оставаться важным методом лечения. В ситуации, которая характеризуется применением большого числа ААП, проблема выбора индивидуальной терапии и ее объективной оценки является актуальной.

Антиаритмические препараты, применяемые в клинической практике, должны обладать такими электрофизиологическими свойствами, чтобы в концентрациях, не вызывающих отрицательного эффекта в отношении нормального сердечного ритма, могли эффективно предотвращать тахикардии. Антиаритмическая эффективность конкретного препарата зависит от его фармакологических свойств и механизмов аритмии.

Цель исследования — изучение антиаритмической активности препарата Ic класса пропанорма (пропафенона) у пациентов, страдающих различными формами пароксизмальной реципрокной атриовентрикулярной тахикардии.

### Материал и методы

Было обследовано 60 больных с различными вариантами ПРАВТ в возрасте от 16 до 66 лет. Среди них было 32 мужчин и 28 женщины. Учитывая цель и задачи исследования, по характеру аритмии было выделено 3 группы больных.

В 1-ю группу вошли 20 больных с диссоциацией АВ узла на каналы и инициируемой пароксизмальной реципрокной АВ узловой тахикардией (ПРАВУТ). Среди них — 8 мужчин и 12 женщин, средний возраст

которых составил  $35,7 \pm 12,3$  лет. Давность аритмического анамнеза колебалась от полугода до 10 лет. Частота пароксизмов у больных группы составила, в среднем,  $8,3 \pm 3,2$  случаев в месяц, а их продолжительность —  $7,1 \pm 3,8$  часа.

Группу 2 составили 20 больных с манифестирующим синдромом WPW — WPW(м) и пароксизмальной реципрокной ортодромной АВ тахикардией (ПРОАВТ). Среди них было 5 мужчин и 15 женщин, средний возраст которых составил  $37,3 \pm 15,2$  лет. Давность аритмического анамнеза колебалась от 3-х месяцев до 13 лет. Частота пароксизмов у больных этой группы составила, в среднем,  $12,3 \pm 4,3$  случаев в месяц, а их продолжительность —  $8,2 \pm 2,5$  часа.

Группу 3 составили 20 больных с ретрограднопроводящим (скрытым) синдромом WPW — WPW(с) и ПРОАВТ. Среди них было 8 мужчин и 12 женщин, средний возраст составил  $39,1 \pm 11,6$  лет. Давность аритмического анамнеза колебалась от 4 месяцев до 13 лет. Частота пароксизмов у больных этой группы составила, в среднем,  $8,8 \pm 5,4$  случаев в месяц, а их продолжительность —  $7,6 \pm 3,3$  часа.

Диагноз основного заболевания устанавливался на основании клинического обследования: анализа жалоб пациента и анамнестических сведений, данных физикального обследования, результатов лабораторных и инструментальных методов исследования. Методика проведения чреспищеводной электрокардиостимуляции (ЧП ЭКС) не отличалась от общепринятой. Подготовка больных к исследованию заключалась в отмене всех препаратов, влияющих на электрофизиологические свойства проводящей системы сердца (ПСС), не менее чем за пять периодов полувыведения данных ААП. В случае приема кордарона ЧП ЭКС проводилось не ранее, чем через 21-30 дней после его отмены.

Для проведения ЧП ЭКС использовались электрокардиостимуляторы «Кордэлектро-4» (Литва), провода-электроды ПЭДСП-2 (Украина). Регистрация осуществлялась на электрокардиографе «Cardiostat-31S» (Германия) при скорости движения бумаги 25, 50 мм в 1 сек. Методика ЧП ЭКГ использовалась для уточнения характера тахикардий. Как известно, по  $RP'$  — интервалу ЧП ЭКГ, регистрируемому во время тахикардии, можно судить о ее электрофизиологическом механизме: у больных с диссоциацией АВ узла на бета- и альфа-каналы и ПРАВУТ интервал  $RP'$  не должен превышать 100 мс, а у больных с синдромом WPW и ПРОАВТ интервал  $RP'$  пре-

Таблица 1

## Динамика протекторного эффекта пропанорма у больных с ПРАВТ

	5-7 дней				1 месяц				8 недель			
	ППЭ	ЧПЭ	ОПЭ	n	ППЭ	ЧПЭ	ОПЭ	n	ППЭ	ЧПЭ	ОПЭ	n
ПРАВУТ	13 (0,65)* (0,65)**	4 (0,20) (0,20)	3 (0,15) (0,15)	n=20 (1,0) (1,0)	13 (0,76) (0,65)	1 (0,06) (0,05)	3 (0,18) (0,15)	n=17 (1,0) (0,85)	12 (0,86) (0,60)	1 (0,07) (0,05)	1 (0,07) (0,05)	n=14 (1,0) (0,70)
WPW(м)	12 (0,60) (0,60)	6 (0,30) (0,30)	2 (0,10) (0,10)	n=20 (1,0) (1,0)	11 (0,61) (0,55)	5 (0,28) (0,25)	2 (0,11) (0,10)	n=18 (1,0) (0,90)	8 (0,62) (0,40)	3 (0,23) (0,15)	2 (0,15) (0,10)	n=13 (1,0) (0,65)
WPW(с)	12 (0,60) (0,60)	5 (0,25) (0,25)	3 (0,15) (0,15)	n=20 (1,0) (1,0)	9 (0,52) (0,45)	4 (0,24) (0,20)	4 (0,24) (0,20)	n=17 (1,0) (0,75)	9 (0,69) (0,45)	3 (0,23) (0,15)	1 (0,08) (0,05)	n=13 (1,0) (0,65)

**Примечание:** ППЭ — полный протекторный эффект; ЧПЭ — частичный протекторный эффект; ОПЭ — отсутствие протекторного эффекта; n-число больных в группе; \*-доля от числа больных, обследованных в данный период; \*\* -доля от числа больных в группе.

вышает 100 мс. Диагностическая стимуляция включала в себя учащающую и программированную стимуляцию предсердий. Во время проведения ЧП ЭФИ определялись следующие показатели: время восстановления функции синусового узла (ВВФСУ); скорректированное время восстановления функции синусового узла (КВВФСУ); эффективный рефрактерный период АВ-соединения (ЭРП АВ-соединения); эффективный рефрактерный период дополнительного проводящего пути (ЭРП ДПП); точка Венкебаха (ТВ); зона тахикардии (ЗТ).

ВВФСУ и КВВФСУ определялись, если не было оснований заподозрить синдром тахи-брадикардии на двух частотах стимуляции, в большинстве случаев — 100 и 150 имп/мин. При проведении ЧП ЭКС было выделено 4 типа кривых АВ-проведения: 1 тип — непрерывные кривые АВ-проведения, характеризующиеся тем, что по мере уменьшения интервала сцепления ( $St_1-St_2$ ) происходило постепенное нарастание времени проведения от тестирующего стимула к желудочку ( $ST_2-R_2$ ) вследствие замедления проведения по АВ узлу; 2 тип — прерывистые кривые АВ-проведения, отличающиеся тем, что уменьшение интервала сцепления тестирующего стимула на 10 мс приводит к «скачкообразному» увеличению  $ST_2-R_2$ . Типы 3 и 4, по сути, являются вариантами непрерывного и прерывистого типов АВ-проведения при наличии феномена «gap». Критерием разрыва считалось увеличение  $ST_2-R_2$  более чем на 80 мс. ПРАВТ в ходе ЧП ЭКС воспроизводились и купировались одиночной, парной, частой и сверхчастой ЭКС.

Пропанорм назначался для перорального приема в дозе 450-600 мг в сутки в течение 5-7 дней, после чего проводили повторные ЧП ЭКС с определением всех перечисленных электрофизиологических параметров. Контрольные исследования повторялись через 30 дней и через 2 месяца.

Протекторный эффект оценивался по следующим градациям:

— полный протекторный эффект — невозможность инициации ПРАВТ при ЧП ЭКС и отсутствие спонтанных пароксизмов; частичный протекторный эффект — провокация ПРАВТ с помощью ЧП ЭКС или спонтанное возникновение при условии, что приступы купируются либо самостоятельно, либо «вагусными» приемами; отсутствие протекторного эффекта. Аритмогенный эффект оценивался при увеличении зоны тахикардии более чем на 50%, возникновении постоянно-рецидивирующей формы тахикардии, фибрилляции или трепетания предсердий, учащению спонтанных пароксизмов ПРАВТ.

## Результаты исследования

В табл. 1 представлена динамика протекторного эффекта пропанорма, определяемого в ходе динамического наблюдения (5-7 дней, 30 дней, 2 месяца). Анализ показал, что через неделю из 20 больных с ПРАВУТ полный протекторный эффект регистрировался у 13, частичный — у 4-х и у 3-х пациентов эффект отсутствовал. Всем больным с частичным эффектом доза пропанорма была увеличена до 600 мг/сутки. Через месяц из 13 пациентов с полным протекторным эффектом последний сохранился у 11, и у 2-х больных эффект отсутствовал. Из 4 больных с измененной дозой препарата, в 2-х случаях эффект стал полным, у одного больного сохранился частичным и в одном случае отсутствовал. Через 2 месяца из 13 пациентов с полным протекторным эффектом последний сохранился у 12, у одного он стал частичным. У больного с частичным эффектом последний через 2 месяца наблюдения отсутствовал. Таким образом, из 20 больных с частыми пароксизмами узловой тахикардии через неделю приема пропанорма полный протекторный эффект был выявлен у 13 (0,65) и частичный у 4-х пациентов (0,20). На 30 день приема препарата у 13 (0,76) из 17 пациентов определялся полный эффект и у одного (0,06) — частичный. Через 2 месяца у 12 (0,86) из 14 пациентов регистрировался полный эффект и у одного (0,07) — частичный.

Таблица 2

## Изменение типов АВ-проведения у больных с ПРАВУТ в ходе оценки протекторного эффекта пропанорма

Типы кривых АВ-проведения	Фон	Протекторный эффект пропанорма											
		5-7 дней			n	30 дней			n	2 месяца			n
		ППЭ	ЧПЭ	ОПЭ		ППЭ	ЧПЭ	ОПЭ		ППЭ	ЧПЭ	ОПЭ	
1 и 3 типы (непрерывные)	5 0.25	6 0.30* 0.30**	2 0.10 0.10	- - -	8 0.40 0.40	7 0.41 0.35	1 0.06 0.05	- - -	8 0.47 0.40	7 0.50 0.35	- - -	1 0.07 0.05	8 0.57 0.40
2 и 4 типы (прерывистые)	15 0.75	7 0.35 0.35	2 0.10 0.10	3 0.15 0.15	12 0.60 0.60	6 0.35 0.30	- - -	3 0.18 0.15	9 0.53 0.50	5 0.36 0.25	1 0.07 0.05	- - -	6 0.43 0.30
Всего больных	20 1.0	13 0.65 0.65	4 0.20 0.20	3 0.15 0.15	20 1.0 1.0	13 0.76 0.65	1 0.06 0.05	3 0.18 0.15	17 1.0 0.85	12 0.86 0.60	1 0.07 0.05	1 0.07 0.05	14 1.0 0.70

**Примечание:** ППЭ — полный протекторный эффект; ЧПЭ — частичный протекторный эффект; ОПЭ — отсутствие протекторного эффекта; n — число больных в группе; \* — доля от числа больных, обследованных в данный период; \*\* — доля от общего числа больных

Изменения типов кривых АВ-проведения в процессе динамического наблюдения у больных с ПРАВУТ в сопоставлении с протекторным эффектом пропанорма представлены в табл. 2.

Как следует из полученных данных, из 20 больных с частыми приступами ПРАВУТ до назначения препарата у 5 регистрировался непрерывный тип кривой АВ-проведения возбуждения (у 4-х — I тип, у одного — III), а у 15 пациентов — прерывистый (у 13 — II и у двух — IV). На 5-7 день приема из 13 пациентов с полным протекторным эффектом пропанорма у 7 регистрировались прерывистые кривые и у 6 непрерывные. Обращает на себя внимание следующий факт: в случаях полного протекторного эффекта 7 кривых прерывистого типа сохранили прежний вид, три трансформировались в непрерывный тип. Из оставшихся 5 кривых прерывистого типа в 2-х случаях регистрировался частичный эффект и в 3-х эффект отсутствовал. У пациентов с непрерывной кривой проведения в 2-х случаях регистрировался частичный эффект. При дальнейшем приеме пропанорма особой динамики трансформации кривых АВ-проведения возбуждения не отмечалось.

Таким образом, при наличии полного протекторного эффекта пропанорма отмечалась тенденция к увеличению числа непрерывных кривых АВ-проведения возбуждения (соответственно, 0,50 и 0,35), что свидетельствует о существовании определенной связи между изменением типа кривой и выраженностью протекторного эффекта. В большинстве случаев трансформация прерывистой кривой в непрерывную сопровождалась развитием протекторного эффекта. Вероятно, переход кривой прерывистого типа в непрерывный свидетельствует об исчезновении, так называемой, диссоциации АВ узла на каналы, что приводит к однородности проведения импульса и исчезновению условий для инициации ПРАВУТ. Представляется, что электрофизиологическая трансформа-

ция прерывистого типа в непрерывный может быть объяснена изменением времени проведения возбуждения по альфа-и бета-каналам АВ узла и уравниванием значений их ЭРП.

У всех больных с полным протекторным эффектом и непрерывной кривой АВ-проведения возбуждения отмечалось замедление проведения по АВ узлу и увеличение его ЭРП, а в случае уменьшения значений ЭРП АВ узла протекторный эффект снижался. Следует подчеркнуть тот факт, что у части больных полный протекторный эффект пропанорма сочетался с прерывистыми кривыми АВ-проведения возбуждения.

В табл. 3 приведены изменения некоторых электрофизиологических показателей у больных с сохраненной кривой прерывистого типа и разным протекторным эффектом пропанорма на 5-7 день исследования. Из представленных данных следует, что показатели, характеризующие активность СУ (СЦ, ВВФСУ, КВВФСУ) мало изменялись в сравнении с исходными и не зависели от выраженности протекторного эффекта препарата. Иная тенденция отмечалась при оценке показателей, характеризующих АВ-проведение возбуждения. Средние величины интервала P-Q были достоверно выше ( $p < 0,001$ ) в группе больных с полным протекторным эффектом, чем в группе пациентов с отсутствием протекторного эффекта.

Менее значительно увеличение интервала P-Q было при неполном протекторном эффекте пропанорма. Имелась отрицательная корреляция между значениями ТВ и степенью выраженности протекторного эффекта. У больных с полным протекторным эффектом пропанорма значения антероградного ЭРП бета-пути составили, в среднем,  $368,6 \pm 14,2$  мс, что достоверно больше, чем у пациентов с отсутствием эффекта —  $328,5 \pm 11,2$  мс. Значения антероградного ЭРП альфа-пути у больных с полным протектор-

Таблица 3

**Сопоставление электрофизиологических показателей у больных с прерывистой кривой АВ-проводения возбуждения и разным протекторным эффектом пропанорма (M±m)**

Показатели ЭФИ	Исходные		Протекторный эффект	
	данные	полный	частичный	отсутствует
СЦ(мс)	712,2 ± 13,3	732,2 ± 14,1	726,9 ± 18,7	709,8 ± 11,6
PQ(мс)	152,3 ± 4,8	166,6 ± 5,8	161,4 ± 7,2	153,2 ± 3,2
ВВФСУ(мс)	970,5 ± 25,6	1011,9 ± 19,8	997,5 ± 21,7	978,2 ± 28,7
КВВФСУ(мс)	278,4 ± 11,8	312,3 ± 11,2	307,5 ± 13,2	275,8 ± 11,2
ТВ имп/м	172,2 ± 4,7	151,9 ± 3,8	164,7 ± 5,1	172,3 ± 4,8
ЭРП β-пути	322,7 ± 13,4	366,7 ± 15,4	343,7 ± 14,3	328,5 ± 11,2
ЭРП α-пути	258,4 ± 14,9	321,5 ± 17,3	299,3 ± 15,1	265,3 ± 12,5
St <sub>2</sub> -R <sub>2</sub>	379,9 ± 18,4	276,4 ± 13,9	302,8 ± 16,2	372,9 ± 17,8

**Примечание:** ЭРП β-пути — эффективный рефрактерный период быстрого пути (мс); ЭРП α-пути — эффективный рефрактерный период медленного пути (мс); St<sub>2</sub>-R<sub>2</sub> — время проведения по медленному пути (мс).

ным эффектом пропанорма также были достоверно выше, чем у пациентов с отсутствием протекторного эффекта (соответственно, 317,2±13,9 и 265,3±12,5 мс, p<0,01). Время проведения по медленному каналу (St<sub>2</sub>-R<sub>2</sub>), соответствующее, в определенной мере, скорости проведения возбуждения по альфа-каналу, также различалось: у больных с отсутствием протекторного эффекта оно было достоверно большим, чем в остальных группах (p<0,001). Статистически достоверной разницы между значениями электрофизиологических параметров, определяемых через неделю и при динамическом наблюдении не было выявлено (табл. 4).

Был проведен также анализ соотношения критического замедления времени проведения возбуждения по медленному пути и значений ЭРП быстрого и медленного каналов. Изменение некоторых отнесенных показателей (5-7 день приема пропанорма) у больных с разной степенью протекторного эффекта и сохраненной прерывистой кривой АВ-проводения представлено в табл. 5.

Как следует из полученных данных, выраженная разница показателей определялась при анализе отношения St<sub>2</sub>-R<sub>2</sub>/ЭРП бета-пути. У больных с полным протекторным эффектом она составила 0,75±0,03, с частичным — 0,88±0,03 (p<0,001). В тех случаях, когда протекторный эффект отсутствовал, эта разница была еще большей (1,12±0,03; p<0,001). Аналогичные результаты были получены при анализе отношения St<sub>2</sub>-R<sub>2</sub>/ЭРП альфа-пути. У больных с полным протекторным эффектом они составили 0,85±0,02, с частичным — 1,02±0,03 (p<0,001). При отсутствии эффекта пропанорма значение этого показателя было наибольшим (1,27±0,02; p<0,001). Достаточно показательным для оценки протекторного эффекта оказалось отношение ЭРП быстрого и медленного каналов: при полном протекторном эффекте оно составило 1,12±0,02, при отсутствии эффекта — 1,28±0,04 (p<0,001). Подобный результат следовало ожидать, поскольку от разницы значений этих ЭРП в значительной степени зависит возможность индукции ПРАВУТ.

Таблица 4

**Изменение некоторых электрофизиологических показателей у пациентов с ПРАВУТ и разным протекторным эффектом пропанорма при динамическом наблюдении (M±m)**

Электрофизиологические параметры	Эффект протекторной терапии					
	через 5 дней		через 1 месяц		через 2 месяца	
	Ппэ	Чпэ	Ппэ	Чпэ	Ппэ	Чпэ
СЦ(мс)	732,2±14,1	726,9±18,7	728,5±12,9	725,8±15,7	730,8±11,3	731,2±19,6
PQ(мс)	166,6±5,8	161,4±7,2	156,3±3,8	160,9±5,2	153,8±2,7	162,6±5,9
ВВФСУ(мс)	1011,9±19,8	997,5±21,7	1012,6± 27,1	1009,4± 28,2	1010,3±23,9	1011,8± 21,3
КВВФСУ(мс)	312,3±11,2	307,5±13,2	316,1±17,8	310,8±18,9	322,3±12,7	312,9±15,2
ТВ имп/мин	151,9±3,8	164,7±5,1	155,2±3,7	168,6±4,8	159,4±5,9	169,4±4,8
ЭРП β-пути	366,7±15,4	343,7±14,3	371,1±16,2	347,7±13,5	370,9±15,7	344,3±14,8
ЭРП α-пути	321,5±17,3	299,3±15,1	328,5±12,7	299,9±13,7	326,2±14,5	298,7±13,9
St <sub>2</sub> -R <sub>2</sub> (мс)	276,4±13,9	302,8±16,2	269,9±17,1	306,4±16,2	268,7±15,3	305,3±14,8

**Примечание:** ЭРП β-пути (мс) — эффективный рефрактерный период быстрого пути; ЭРП α-пути (мс) — эффективный рефрактерный период медленного пути; St<sub>2</sub>-R<sub>2</sub> — время проведения по медленному пути; Ппэ — полный протекторный эффект; Чпэ — частичный протекторный эффект; Опэ — отсутствие протекторного эффекта.

Таблица 5

Изменение некоторых отнесенных показателей у больных с ПРАВУТ и разным протекторным эффектом пропанорма ( $M \pm m$ )

Электрофизиологические показатели	Протекторный эффект		
	полный	частичный	отрицательный
$St_2-R_2/ЭРП(\beta)$	$0,75 \pm 0,03$	$0,88 \pm 0,03$	$1,12 \pm 0,03$
$St_2-R_2/ЭРП(\alpha)$	$0,85 \pm 0,02$	$1,02 \pm 0,03$	$1,27 \pm 0,02$
$ЭРП(\beta)/ЭРП(\alpha)$	$1,12 \pm 0,02$	$1,19 \pm 0,03$	$1,28 \pm 0,04$

**Примечание:** ЭРП( $\beta$ ) — эффективный рефрактерный период бета-пути; ЭРП( $\alpha$ ) — эффективный рефрактерный период альфа-пути;  $St_2-R_2$  — время проведения по медленному пути.

В табл. 6 представлена динамика некоторых отнесенных показателей у больных с ПРАВУТ, длительно принимавших пропанорм.

Как следует из полученных данных, выраженной разницы между показателями, определенными в разные сроки исследования, не наблюдалось. Полный протекторный эффект при длительном приеме пропанорма наблюдался только в тех случаях, когда отношение  $St_2-R_2/ЭРП$  быстрого канала составляло  $0,75 \pm 0,03$ ;  $St_2-R_2/ЭРП$  медленного канала  $0,85 \pm 0,02$ ; ЭРП бета-ЭРП альфа-канала  $1,12 \pm 0,02$ .

Анализ динамики протекторного эффекта пропанорма у больных с ПРОАВТ и WPW(м), определяемый в ходе динамического наблюдения (табл. 1), показал, что через неделю из 20 больных полный протекторный эффект регистрировался у 12, частичный — у 6 и у 2 пациентов эффект отсутствовал. Через 30 дней было осмотрено 18 пациентов: из 12 пациентов с полным протекторным эффектом, определенным через неделю, у 11 этот эффект сохранился и у одного отсутствовал. Из 6 больных с частичным эффектом у 5 эффект сохранился и у одного отсутствовал. Через 2 месяца из 16 пациентов было осмотрено 13. Трех пациентам пропанорм был отменен: двум больным с полным протекторным эффектом (в одном случае из-за развития головокружения и шума в голове, во втором — из-за проаритмического эффекта) и у одного пациента с частичным эффектом — из-за тошноты. Из 9 пациентов с полным протекторным эффектом последний сохранился у 8 и у одного эффект стал частичным. Из 4 больных с частичным эффектом у 2-х эффект отсутствовал.

Таким образом, из 20 больных с частыми ПРОАВТ и WPW(м) через неделю приема пропанорма полный протекторный эффект был выявлен у 12 (0,60) и частичный у 6 пациентов (0,30). На 30-й день приема препарата у 11 (0,61) из 18 пациентов определялся полный эффект и у 5 (0,28) — частичный. Через 2 месяца у 8 (0,62) из 13 пациентов регистрировался полный эффект и у 3-х (0,23) — частичный.

Проведенный анализ изменения кривых АВ-проведения возбуждения в сопоставлении с протекторным эффектом у больных с ПРОАВТ и WPW(м) при динамическом наблюдении существенных изменений антероградного АВ-проведения при длительном применении пропанорма не выявил.

Изменения электрофизиологических параметров у больных с ПРОАВТ и WPW(м), определяемых в ходе динамического наблюдения, представлены в табл. 7.

Как следует из приведенных данных, при полном протекторном эффекте отмечалась тенденция к некоторому увеличению показателей, характеризующих автоматизм СУ. Регистрировалось также замедление антероградного проведения по ДПП, проявляющееся с 5-7 дня и, особенно отчетливо, через месяц постоянного приема препарата. Такая же закономерность установлена для величин, играющих важнейшую роль в поддержании ПРОАВТ: значения ЭРП ДПП возрастали к 5-7 дню (соответственно,  $366,7 \pm 17,2$  и  $396,9 \pm 15,2$  мс) и, особенно, через месяц непрерывного приема пропанорма ( $401,1 \pm 12,9$  мс). Значения ЭРП АВ-соединения также увеличивались через 5-7 дней ( $256,4 \pm 15,9$  и  $324,9 \pm 17,3$  мс), и увеличение ста-

Таблица 6

Изменение некоторых отнесенных показателей у больных с ПРАВУТ и разным протекторным эффектом пропанорма в ходе динамического наблюдения ( $M \pm m$ )

T	ЭФФЕКТ	$St_2-R_2/ЭРП(\beta)$	$St_2-R_2/ЭРП(\alpha)$	$ЭРП(\beta)/ЭРП(\alpha)$
I	Ппэ	$0,75 \pm 0,03$	$0,85 \pm 0,02$	$1,12 \pm 0,02$
	Чпэ	$0,88 \pm 0,03$	$1,02 \pm 0,02$	$1,19 \pm 0,03$
II	Ппэ	$0,75 \pm 0,02$	$0,86 \pm 0,03$	$1,11 \pm 0,04$
	Чпэ	$0,87 \pm 0,03$	$1,01 \pm 0,02$	$1,21 \pm 0,03$
III	Ппэ	$0,73 \pm 0,02$	$0,82 \pm 0,02$	$1,12 \pm 0,02$
	Чпэ	$0,86 \pm 0,04$	$1,02 \pm 0,03$	$1,19 \pm 0,03$

**Примечание:** T — сроки проведения исследования: I — 5-7 день, II — 1 месяц, III — 2 месяца. Ппэ — полный протекторный эффект; Чпэ — частичный протекторный эффект; ЭРП( $\beta$ ) — эффективный рефрактерный период бета-пути; ЭРП( $\alpha$ ) — эффективный рефрактерный период альфа-пути;  $St_2-R_2$  — время проведения по медленному пути.

Таблица 7

## Изменение некоторых электрофизиологических показателей у пациентов с ПРОАВТ на фоне WPW(м) и разным протекторным эффектом пропанорма при динамическом наблюдении (M±m)

Электрофизиологические показатели	Протекторный эффект						
	Фооновые	через 5 дней		через 1 месяц		через 2 месяца	
		Ппэ	Чпэ	Ппэ	Чпэ	Ппэ	Чпэ
СЦ (мс)	712,5 ± 18,3	718,4 ± 14,6	721,3 ± 15,9	724,7 ± 11,2	722,2 ± 16,9	723,9 ± 10,3	730,5 ± 12,7
Р-дельта	88,2 ± 3,2	107,9 ± 6,2	93,6 ± 5,3	119,4 ± 4,8	97,3 ± 6,1	118,6 ± 4,9	97,6 ± 5,4
ВВФСУ	1011,3 ± 17,1	1015,2 ± 16,5	989,8 ± 19,2	1002,3 ± 17,8	1001,3 ± 18,3	1012,6 ± 23,1	1011,3 ± 20,5
КВВФСУ	300,3 ± 12,4	306,8 ± 12,2	298,4 ± 13,9	312,7 ± 15,1	299,9 ± 18,4	311,1 ± 11,7	302,9 ± 16,2
ТВ	198,8 ± 6,4	169,9 ± 3,3	181,9 ± 5,8	156,7 ± 2,9	171,7 ± 3,8	151,4 ± 5,3	165,7 ± 4,2
ЭРП ДПП	366,7 ± 17,2	396,9 ± 15,2	376,6 ± 14,5	401,1 ± 12,9	381,7 ± 13,8	403,9 ± 16,7	379,4 ± 14,5
ЭРП АВС	256,4 ± 15,9	324,9 ± 17,3	281,4 ± 15,8	338,7 ± 16,1	289,9 ± 13,4	336,7 ± 14,9	284,9 ± 15,2
St <sub>2</sub> -R <sub>2</sub>	278,7 ± 14,1	243,5 ± 13,3	268,8 ± 12,5	236,7 ± 17,9	271,5 ± 16,9	232,8 ± 13,3	270,4 ± 18,2

**Примечание:** Ппэ – полный протекторный эффект; Чпэ – частичный протекторный эффект; ЭРП ДПП – эффективный рефрактерный период аномального пути проведения (мс); ЭРП АВС – эффективный рефрактерный период АВ соединения (мс); St<sub>2</sub>-R<sub>2</sub> – время проведения по АВ соединению (мс); ТВ – точка Венкебаха (имп/мин).

новилось еще более отчетливым через месяц приема препарата (338,7 ± 16,1 мс). Время проведения по АВ-соединению (St<sub>2</sub>-R<sub>2</sub>) не изменялось, но отмечалась склонность к укорочению времени проведения импульса через месяц непрерывного приема пропанорма.

У пациентов с частичным протекторным эффектом отмечалось изменение электрофизиологических параметров, определяемых в ходе динамического наблюдения. Хотя достоверной разницы в значениях этих величин не было выявлено, тем не менее, в каждом конкретном случае определялось влияние препарата на ПСС, позволяющее говорить о степени протекторного эффекта.

Проводилось также сравнение некоторых отнесенных показателей, определяемых в ходе динамического наблюдения. Как следует из полученных данных, приведенных в табл. 8, не выявлено изменений отнесенных показателей у больных с полным протекторным эффектом, определяемых в разные сроки исследования. Такая же картина наблюдалась и у пациентов с частичным протекторным эффектом. Полный протекторный эффект пропанорма в течение периода наблюдения наблюдался только в тех случаях,

когда отношение St<sub>2</sub>-R<sub>2</sub>/ЭРП ДПП составляло 0,65 ± 0,02; St<sub>2</sub>-R<sub>2</sub>/ЭРП АВ-соединения – 0,79 ± 0,03; ЭРП ДПП/ЭРП АВ-соединения – 1,23 ± 0,02.

В большинстве случаев у больных с WPW(м) (при полном протекторном эффекте) регистрировалось такое увеличение значений антероградных ЭРП ДПП и АВ-соединения, что нарушались те соотношения между рефрактерностью и временем проведения, которые необходимы для инициации ПРОАВТ. Использование пропанорма у больных с WPW(м) и частыми ПРОАВТ показало, что препарат обладает выраженным угнетающим действием на ДПП (от замедления проведения до полной блокады проведения). При длительном пероральном приеме, как правило, регистрировался протекторный эффект. Но в ряде случаев при использовании пропанорма отмечалось увеличение значений ЭРП ДПП вплоть до блокады проведения, возрастание значений ЭРП АВ-соединения и снижение ТВ ДПП, а протекторный эффект отсутствовал. Было высказано предположение, что в этих случаях возможна своеобразная реакция ДПП на введение пропанорма в виде преимущественного угнетающего действия на антероградное проведение по ДПП по сравнению с ретроградным. Особенность этих наблюдений заключалась в том, что ПРОАВТ

Таблица 8

## Изменение некоторых отнесенных показателей у больных с ПРОАВТ на фоне WPW(м) и разным протекторным эффектом пропанорма в ходе динамического наблюдения (M±m)

Сроки исследования	Эффект	ST <sub>2</sub> -R <sub>2</sub> /ЭРП(β)	ST <sub>2</sub> -R <sub>2</sub> /ЭРП(α)	ЭРП(β)/ЭРП(α)
I	Ппэ	0,61 ± 0,03	0,75 ± 0,04	1,22 ± 0,05
	Чпэ	0,71 ± 0,02	0,95 ± 0,05	1,33 ± 0,04
II	Ппэ	0,59 ± 0,04	0,70 ± 0,03	1,19 ± 0,05
	Чпэ	0,71 ± 0,03	0,94 ± 0,02	1,32 ± 0,04
III	Ппэ	0,58 ± 0,02	0,69 ± 0,04	1,20 ± 0,03
	Чпэ	0,71 ± 0,03	0,95 ± 0,02	1,33 ± 0,02

**Примечание:** сроки проведения исследования: I – 5 день, II – 30 дней, III – 2 месяца. ЭРП(β) – эффективный рефрактерный период ДПП; ЭРП(α) – эффективный рефрактерный период АВ соединения; ST<sub>2</sub>-R<sub>2</sub> – время проведения АВ соединению; Ппэ – полный протекторный эффект; Чпэ – частичный протекторный эффект.

возникала лишь при значительных эмоциональных нагрузках.

Выявленный феномен был расценен как проявление катехоламин-индуцируемой ПТ. Известно, что катехоламины способны подавлять (частично или полностью) электрофизиологические эффекты ААП Ic класса, таких как энкаинид и флекаинид. Вероятно, что подобные эффекты могут наблюдаться и у части больных, длительно принимавших пропанорм. Представляется, что выброс катехоламинов приводил к увеличению скорости проведения по АВ-соединению, уменьшению значений его ЭРП и, возможно, увеличению скорости проведения в ретроградном направлении по ДПП. Основываясь на этих предположениях, всем больным дополнительно был назначен бета-блокатор с хорошим клиническим эффектом. По-видимому, в ряде случаев описанный в литературе бета-блокирующий эффект пропанорма оказывается недостаточным. При возникновении клинических ситуаций, когда можно предположить значительную роль бета-адренергической стимуляции в генезе возобновления ПРОАВТ на фоне приема пропанорма, патогенетически будет обосновано назначение бета-адреноблокаторов.

Проведенный анализ изменения протекторного эффекта пропafenона, определяемого в ходе динамического наблюдения (5-7 дней, 30 дней, 2 месяца), представлен в табл. 1. Через 5-7 дней приема пропанорма полный протекторный эффект отмечался у 12 пациентов, у 5 — частичный и у 3-х эффект был расценен как отрицательный. Через месяц постоянного приема препарата из 12 пациентов с полным протекторным эффектом у 9 эффект сохранился, в одном случае наблюдался отрицательный эффект и в 2-х — частичный. Из 5 больных с частичным эффектом в 2-х случаях эффект не изменился, а в остальных отсутствовал. Через 2 месяца непрерывного приема пропанорма у 9 больных с полным протекторным эффектом изменений не отмечалось. Из 4-х пациентов с частичным эффектом у одного эффект отсутствовал.

Таким образом, из 20 больных с ПРОАВТ и WPW(c) через неделю приема пропанорма полный протекторный эффект был выявлен у 12 (0,60), частичный — у 5 (0,25) и отрицательный — у 3 (0,15) пациентов. Через 30 дней из 17 пациентов у 9 (0,52) регистрировался полный эффект, у 4-х (0,24) — частичный и у 4-х (0,24) больных эффект отсутствовал. Через 2 месяца из 13-ти больных у 9-ти (0,69) установлен полный эффект, у 3-х (0,23) эффект расценен как частичный и у одного (0,08) — как отрицательный.

Анализ изменения кривых АВ-проведения при динамическом наблюдении у больных с ПРОАВТ и WPW(c) в сопоставлении с протекторным эффектом показал, что изменения в основном касались лишь кривых непрерывного типа. В единственном случае у

больного с прерывистой кривой АВ-проведения через 5 дней и через месяц сохранился частичный протекторный эффект пропанорма.

Анализ изменений электрофизиологических параметров ПСС не позволил определить критерии, с помощью которых можно было бы прогнозировать протекторный эффект пропанорма. Тем не менее, установлено, что замедление проведения возбуждения по АВ-соединению без изменения величины его антероградного ЭРП чаще ведет к рецидивированию ПРОАВТ.

### Обсуждение результатов

Рациональные подходы к выбору эффективной антиаритмической терапии ПРАВТ могут быть сформулированы следующим образом: а) идентификация аритмии и установление возможных механизмов инициации и поддержания устойчивого круга re-entry; б) определение клинического варианта течения ПРАВТ и на основании этого выбор тактики лечения (купирующая или протекторная терапия); в) выбор ААП для предупреждения возникновения ПРАВТ; г) адекватный контроль эффективности протекторной терапии.

Идентификация ПРАВТ может осуществляться по данным чреспищеводной ЭГ (отношение между R-волной и QRS) и результатам ЧП ЭКС. Последний метод позволяет получить достаточно объективную информацию об электрофизиологических механизмах возникновения и поддержания re-entry тахикардий, ассоциированных с АВ узлом. Определение механизма конкретной аритмии и уязвимого параметра, как электрофизиологической характеристики, которая наиболее подвержена изменениям, позволяет проводить ее модификацию, что приводит к подавлению или предотвращению аритмии. При решении вопроса о выборе ААП принимается во внимание вид тахикардии, частота возникновения, продолжительность и переносимость приступов.

Пропанорм — препарат, возможно, лишь формально относящийся к Ic подгруппе, так как ему присущи выраженный бета-блокирующий эффект и слабый эффект блокатора рецепторов кальциевых каналов. Электрофизиологические свойства пропанорма определяются его смешанным действием. С одной стороны, он замедляет проводимость по предсердиям, желудочкам, АВ-соединению и ДПП, как препарат Ic подкласса, с другой — оказывает симпатоблокирующее действие, проявляющееся в замедлении СР, укорочении реполяризации. В условиях целостного организма разные электрофизиологические свойства препарата могут, как усиливаться, так и нивелироваться. В целом, пропанорм приводит к увеличению ЭРП предсердий и желудочков, увеличению времени проведения возбуждения по правому пред-

сердию, АВ узлу и системе Гиса-Пуркинье. Воздействие на автоматизм синусового узла, сердечный цикл и длительность интервала QT достаточно слабое.

В проведенном исследовании использование пропанорма у больных с частыми ПРАВУТ приводило к значительному уменьшению частоты дискретных кривых у больных с полным протекторным эффектом (соответственно, 0,75 и 0,25). Если отсутствовал протекторный эффект, то частота дискретных кривых практически не изменялась. Трансформация прерывистой кривой в непрерывную свидетельствует об исчезновении электрофизиологического разделения АВ узла на каналы. Вероятно, однородность проведения импульса обусловлена увеличением значений ЭРП медленного пути и уравниванием скорости проведения по обоим путям. Переход прерывистой кривой в непрерывную не всегда сопровождался развитием протекторного эффекта. В этих случаях решающую роль играла не столько сама форма кривой АВ-проведения, сколько изменения времени проведения возбуждения и ЭРП АВ узла. У всех больных с полным протекторным эффектом и непрерывной кривой АВ-проведения возбуждения отмечалось увеличение времени проведения по АВ узлу и удлинение его ЭРП ( $p < 0,05$ ). У пациентов с отрицательным эффектом отмечалось только замедление времени проведения по АВ узлу без изменения значений его ЭРП.

Проведенный анализ показал, что при сохранении прерывистых кривых АВ-проведения возбуждения и наличием полного протекторного эффекта пропанорм вызывал увеличение значений ЭРП быстрого и медленного путей примерно в равной степени, но время проведения по медленному каналу значительно уменьшалось ( $p < 0,03$ ). При отсутствии эффекта эти изменения либо не обнаруживались, либо были слабо выраженными.

Было показано, что наиболее уязвимой точкой устойчивости ПРАВУТ является антероградное проведение по медленному пути. В проведенном исследовании антероградное звено типичной ПРАВУТ было достаточно чувствительным к пропанорму. Действие препарата на антероградное проведение может проявляться появлением АВ блокады при проведении ЧП ЭКС на более низкой частоте, чем при фоновом исследовании. По нашему мнению, снижение ТВ может служить признаком соответствующего действия препарата на чувствительное к нему звено тахикардии.

Предложенные отнесенные показатели позволили разработать критерии, позволяющие оценить эффективность протекторной терапии пропанормом. У больных с полным протекторным эффектом отношение  $St_2-R_2$ /ЭРП бета-канала было наименьшим; по мере уменьшения протекторного эффекта величина

этого отнесенного показателя возрастала. Аналогичные результаты определялись и при анализе отношения  $St_2-R_2$ /ЭРП альфа-канала: по мере увеличения степени протекторного эффекта этот показатель уменьшался. Выраженная разница определялась и при анализе отношения ЭРП бета-канала/ЭРП альфа-канала: отмечалось увеличение значений по мере уменьшения протекторного эффекта.

У больных с ПРОАВТ возможен выбор терапии, направленный на подавление запускающего механизма (предсердная или желудочковая эктопическая активность), что препятствовало бы появлению пароксизмов. Но более предпочтительным считается медикаментозная модификация круга re-entry с тем, чтобы предотвратить возникновение или поддержание реципрокного механизма. Такая медикаментозная модификация круга re-entry может быть достигнута в том случае, если проведение циркулирующего импульса будет остановлено в пределах АВ-соединения, где уязвимый параметр представлен Са-зависимым проведением и I(CaL) током-мишенью. Но такой подход имеет существенный недостаток: в случае возникновения фибрилляции предсердий увеличивается вероятность возбуждения желудочков по ДПП, что может привести к трансформации фибрилляции предсердий в фибрилляцию желудочков. С другой стороны, можно попытаться замедлить быстрое проведение через ДПП. В такой ситуации уязвимый параметр вновь представлен проведением и возбудимостью, которые должны быть подавлены, однако в этом случае ионным током-мишенью является I(Na) и наиболее предпочтительным препаратом в такой ситуации является блокатор натриевых каналов пропанорм.

У больных с ПРОАВТ при фоновом исследовании в большинстве случаев отмечались кривые непрерывного типа, поэтому все изменения в основном касались только этих видов кривых. Так же, как и у пациентов с ПРАВУТ, основные изменения наблюдались при изучении показателей, характеризующих АВ-проведение возбуждения: полный протекторный эффект сочетался с уменьшением значений ТВ. Пропанорм в значительной степени удлинял значения антероградного ЭРП АВ-соединения и ДПП. При отсутствии протекторного эффекта описанные изменения электрофизиологических параметров либо были слабо выраженными, либо не обнаруживались. В отличие от больных с ПРАВУТ, у пациентов с ПРОАВТ не отмечались такие выраженные изменения в длительности интервала  $St_2-R_2$ , что обусловлено особенностями механизма возникновения этого вида ПТ. Однако, в случаях полного протекторного эффекта регистрировалось некоторое уменьшение длительности интервала  $St_2-R_2$ . Напротив, по мере уменьшения протекторного эффекта, отмечалась выраженная

тенденция к увеличению времени критической задержки проведения по АВ-соединению.

Достаточно специфична изменчивость параметров, характеризующих антероградное проведение. Пропанорм удлинял значения ЭРП ДПП, по сравнению с фоновыми параметрами к 5-7 суткам (соответственно,  $366,7 \pm 17,2$  и  $396,9 \pm 15,2$  мс) и, особенно, через месяц непрерывного приема ( $401,1 \pm 12,9$  мс). Значения ЭРП АВ-соединения также несколько увеличивались через 5-7 дней ( $256,4 \pm 15,9$  и  $324,9 \pm 17,3$  мс), и увеличение становилось еще более отчетливым через месяц приема препарата ( $338,7 \pm 16,1$  мс). Время проведения по АВ-соединению ( $St_2-R_2$ ) не изменялось, но отмечалась склонность к укорочению времени проведения импульса через месяц непрерывного приема пропанорма.

Анализируя полученные изменения основных электрофизиологических параметров ПСС под влиянием пропанорма, можно сделать вывод, что в конечном счете протекторный эффект препарата зависит от влияния как на увеличение рефрактерности основных звеньев ге-entry, так и на изменение времени проведения. Принципиально важным представляется выявленный факт, что степень увеличения рефрактерности превышает изменение времени проведения, что приводит к нарушению отношения «время проведения/рефрактерность». Следовательно, фармакологические основы протекторного антиаритмического действия обусловлены разрывом специфических соотношений между рефрактерностью и проводимостью звеньев круга ге-entry.

### Выводы

Пропанорм является эффективным антиаритмическим препаратом у больных с частыми пароксизмами реципрокной атрио-вентрикулярной тахикардии, благодаря его сочетанному механизму действия.

При наличии полного протекторного эффекта пропанорм приводит, главным образом, к увеличе-

нию частоты выявления кривых непрерывного типа за счет уменьшения частоты выявления кривых прерывистого типа.

Полный протекторный эффект пропанорма у больных с узловой тахикардией и непрерывной кривой атриовентрикулярного проведения сочетается с увеличением времени проведения по атриовентрикулярному узлу и удлинением его эффективного рефрактерного периода. У пациентов с прерывистой кривой атриовентрикулярного проведения выраженность протекторного эффекта зависит от степени увеличения эффективных рефрактерных периодов быстрого и медленного путей и времени проведения по медленному пути.

У больных с ортодромной тахикардией выраженность протекторного эффекта пропанорма зависит от степени увеличения значений эффективных рефрактерных периодов дополнительного проводящего пути и атриовентрикулярного соединения, а также от изменения времени прохождения импульса по атриовентрикулярному соединению.

У больных с пароксизмальной реципрокной атриовентрикулярной узловой тахикардией антиаритмический протекторный эффект пропанорма разовьется с высокой степенью вероятности, если отношение «время проведения по медленному пути/эффективный рефрактерный период быстрого пути» составляет  $0,75 \pm 0,03$ ; отношение «время проведения по медленному пути/эффективный рефрактерный период медленного пути» составляет  $0,85 \pm 0,02$ .

У больных с ортодромной тахикардией антиаритмический протекторный эффект пропанорма разовьется с высокой степенью вероятности, если отношение «время проведения по атриовентрикулярному соединению/эффективный рефрактерный период дополнительного пути» составляет  $0,65 \pm 0,02$ ; отношение «время проведения по атриовентрикулярному соединению/эффективный рефрактерный период атриовентрикулярного соединения» составляет  $0,79 \pm 0,03$ .

Поступила 26/01-2004