

ПРОПАФЕНОН: КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИ СУПРАВЕНТРИКУЛЯРНЫХ ТАХИКАРДИЯХ (Часть первая)

Преображенский Д.В., Маренич А.В., Андрейченко Т.А., Киктев В.Г., Сидоренко Б.А.

Медицинский центр Управления делами Президента Российской Федерации; Кардиологический научно-производственный комплекс МЗ РФ, Москва

Среди разнообразных антиаритмических средств наиболее эффективными считаются препараты, которые по своим электрофизиологическим свойствам, согласно классификации E. Vaughan Williams – B. Singh – D. Harrison (1998), относятся к подклассу C I класса (табл. 1). В рандомизированных исследованиях хорошо изучена эффективность и безопасность таких антиаритмических препаратов IC класса, как флекаинид и энкаинид. Гораздо менее изучены фармакологические эффекты и клиническая эффективность пропафенона, который формально также, как флекаинид и энкаинид, относится к препаратам IC класса, однако обладает, помимо прочего, свойствами β -адреноблокатора и антагониста кальция. Пропафенон выпускается под коммерческими названиями «Пропанорм», «Ритмонорм».

По химической структуре пропафенон отличается от флекаинида и энкаинида и напоминает многие β -адреноблокаторы. Он представляет собой 2-[2-гидрокси-3-(пропиламино)-пропоксил]-3-фенил-пропиофенон. Пропафенон существует в форме двух энантиомеров – R и S.

Фармакокинетика

Наиболее хорошо изучена фармакокинетика пропафенона при приеме внутрь. Пропафенон быстро и полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте – в течение 2-3 часов его концентрация в плазме крови достигает максимума. При первом прохождении через печень препарат в значительной степени метаболизируется, в результате чего его системная биодоступность довольно низкая и колеблется от 5 до 31%, составляя, в среднем, 16%.

Биодоступность пропафенона повышается с увеличением дозы препарата при длительном его применении, а также при совместном приеме с пищей или ингибиторами печеночных ферментов. Например, при повышении дозы пропафенона в 3 раза его плазменные концентрации возрастают в 10 раз [1-6].

Равновесное состояние достигается в крови в среднем через 3 дня. Объем распределения колеблется от 1,9 до 3,6 л на 1 кг массы тела, отражая не только значительное связывание пропафенона плазменными белками (77-95%), но и его накопление в тканях. При аутопсии больного, длительное время получавшего пропафенон, наибольшие его концентрации обнаруживались в печени и легких [7].

Элиминация пропафенона осуществляется, преимущественно, путем метаболизма в печени и экскреции с фекалиями (53% за 48 часов). Менее 1% от принятой внутрь дозы препарата выводится с мочой в неизмененном виде. Основными метаболитами пропафенона являются 5-гидроксипропафенон и N-депропил-пропафенон, которые обладают биологической активностью.

Образование 5-гидрокси-метаболита пропафенона про-

исходит при участии цитохромного фермента CYP-2D6, который отсутствует или неактивен у так называемых “плохих” или “медленных” метаболизаторов. Среди людей белой расы “медленные” метаболизаторы составляют около 7%. Остальные люди относятся к категории “быстрых” метаболизаторов. Дефицит цитохромного фермента CYP-2D6, который катализирует также метаболическое превращение пропранолола, метопролола, мексилетина, флекаинида и энкаинида, приводит к тому, что у “медленных” метаболизаторов содержание 5-гидроксипропафенона в плазме крови низкое. Период полужизни пропафенона в плазме крови у “медленных” метаболизаторов значительно длиннее (от 10 до 32 часов), чем у «быстрых» метаболизаторов (от 2 до 10 часов) [4-6, 8-11].

Метаболические превращения пропафенона тормозятся при его повторном назначении, что проявляется увеличением максимальной концентрации (с 1154 до 1911 мкг/л) площади под кривой «концентрация-время» (с 4,5 до 14,7 мг/л в час) и периода полужизни (с 2,9 до 5,6 часов) после 14 недель терапии (в дозе 900 мг/сут) по сравнению с однократным приемом 450 мг препарата. После длительного назначения пропафенона максимальные концентрации 5-гидрокси-метаболита уменьшаются (с 339 до 235 мкг/л), тогда как площадь под кривой «концентрация-время», напротив, увеличивается (с 1,6 до 2,5 мг/л в час) [4, 5]. Это указывает на замедление метаболизма пропафенона со временем и не-

Таблица 1

Современная классификация антиаритмических препаратов по E. Vaughan Williams – B. Singh – D. Harrison (1998)

Класс I - ингибиторы быстрых натриевых каналов
- Подкласс IA - хинидин, прокаинамид (новокаинамид), дизопирамид, аймалин
- Подкласс IB - лидокаин, мексилетин, токаинид, апридин
- Подкласс IC - флекаинид, энкаинид, пропафенон, этализин, этмозин.
Класс II - β -адреноблокаторы
- Пропанолол, атенолол, метопролол, надолол и др.
Класс III - препараты, удлиняющие реполяризацию
- Амiodарон, бретилий, дофетилид, ибутилид, азимилид, d-сotalол и др.
Класс IV - антагонисты кальция
- Верапамил, дилтиазем и др.

обходимость изменения его начальной дозировки.

Основные фармакокинетические параметры пропafenона приведены в табл. 2.

Энантиомеры пропafenона по-разному взаимодействуют с цитохромным ферментом *CYP-2D6* у человека. 5-гидроксилирование *R*-пропafenона происходит с большей скоростью, чем гидроксилирование его *S*-энантиомера. У "быстрых" метаболизаторов период полужизни *R*-пропafenона в плазме крови короче, чем период полужизни *S*-пропafenона (4,8 против 7,8 часов). Более того, энантиомеры, по-видимому, тормозят метаболизм друг друга.

Активность цитохромного фермента *CYP-2D6* имеет клиническое значение: у "медленных" метаболизаторов β -адреноблокирующее действие пропafenона проявляется при назначении гораздо более низких доз, чем у "быстрых" метаболизаторов. Бронхоспазм и побочные эффекты со стороны центральной нервной системы также чаще встречаются у "медленных" метаболизаторов. С другой стороны, антиаритмическая эффективность пропafenона, по-видимому, одинаково выражена у "медленных" и "быстрых" метаболизаторов.

Образование *N*-депропилпропafenона катализируется цитохромными ферментами *CYP-2A3/4* и *CYP-1A2*. В зависимости от активности этих ферментов в *N*-депропил-метаболит превращается от 9% до 27% пропafenона. Поэтому различия между "медленными" и "быстрыми" метаболизаторами в плазменных концентрациях *N*-депропилпропafenона не столь значительные, как различия в концентрациях его 5-гидрокси-метаболита.

Клиническое значение имеет тот факт, что многие распространенные лекарственные препараты могут оказывать

существенное влияние на активность ферментов *CYP-2A3/4* и *CYP-1A2* и, таким образом, на плазменные концентрации пропafenона. Сообщалось о клинически значимом повышении плазменных концентраций пропafenона при совместном его применении с циклоспорином, дезимирамином и теофиллином. Значительное снижение плазменных концентраций пропafenона наблюдалось при совместном его применении с рифампицином и фенobarбиталом [4, 12]. У "быстрых" метаболизаторов хинидин вдвое повышает уровни пропafenона, снижая при этом концентрации его 5-гидрокси-метаболита на 48%. У "медленных" метаболизаторов хинидин не вызывал существенных изменений концентрации пропafenона и его метаболита [9-11]

У больных с циррозом печени биодоступность пропafenона и его период полужизни в плазме крови увеличиваются. Поэтому у больных с тяжелой печеночной недостаточностью дозу пропafenона рекомендуется уменьшить на 50-80%.

При почечной недостаточности основные фармакокинетические параметры пропafenона при однократном приеме не изменяются. При длительном назначении плазменные концентрации препарата у больных с почечной недостаточностью также не отличаются, по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. Однако, уровни 5-гидрокси-пропafenона при этом достоверно увеличивались (почти в 3 раза), а уровни *N*-депропилпропafenона, напротив, значительно снижались (почти в 4 раза). По мнению *J. Kessler* и соавт. [13], не требуется изменять дозу пропafenона у больных с почечной недостаточностью, учитывая, что его фармакокинетика у них не изменяется. С другой стороны, *J. Raiffel* и соавт. [12], а также большинство других исследователей считают, что у больных с дисфункцией почек терапию пропafenоном необходимо начинать с назначения низких доз препарата (150 мг 3 раза в день).

Электрофизиологические эффекты

Основным электрофизиологическим эффектом пропafenона является выраженное торможение трансмембранных натриевых каналов [12, 14-20]. Как блокатор натриевых каналов, он уменьшает максимальную скорость (V_{max}) быстрой деполяризации (фаза 0) потенциала действия клеток миокарда предсердий и желудочков, а также волокон Пуркинье. Пропafenон оказывает незначительное влияние на процессы реполяризации и трансмембранный потенциал покоя. Максимальный диастолический потенциал волокон Пуркинье также не изменяется под действием пропafenона.

Вызываемая пропafenоном блокада натриевых каналов зависит от концентрации препарата и наиболее выражена в ишемизированной ткани. Этот его эффект зависит от частоты и использования, причем подавление V_{max} тем больше, чем выше частота сердечного ритма и чем менее отрицателен трансмембранный потенциал. Пропafenон проявляет высокое сродство к натриевым каналам в неактивном состоянии, хотя может связываться также с этими каналами, когда они находятся и в активном состоянии. С натриевыми каналами в состоянии покоя он, по-видимому, не взаимодействует. Этим он отличается от других ан-

Таблица 2

Фармакокинетические параметры пропafenона

Системная биодоступность - 5-31% (в среднем 15%)
Время до достижения максимальной концентрации в плазме крови - 2,3 часа
Максимальная концентрация - от 139 до 829 мкг/л, в зависимости от величины разовой дозы (от 150 до 450 мг)
Максимальная концентрация после достижения равновесного состояния - от 308 до 1153 мкг/л, в зависимости от дозы (от 150 до 300 мг)
Площадь под кривой "плазменная концентрация-время" - от 293 до 3667 мкг/л в 1 час, в зависимости от величины разовой дозы (от 150 до 450 мг)
Связывание с плазменными белками - 77-95%
Объем распределения - 1,2-3,6 л на 1 кг массы тела
Общий клиренс - 0,67-0,81 л/час на 1 кг массы тела
Период полужизни в плазме крови - от 2,3 до 9,5 часов после разового приема внутрь.
Период полужизни в плазме крови после курсового применения - в среднем 5,5 часов у "быстрых" метаболизаторов и 17,2 часа у "медленных" метаболизаторов

тиаритмических препаратов I класса, которые блокируют натриевые каналы либо только в их активном состоянии (хинидин и дизопирамид), либо только в их неактивном состоянии (лидокаин, мексилетин, токаирид и апридин).

S- и R-изомеры пропафенона в одинаковой мере влияют на трансмембранный ток ионов натрия и уменьшают $V_{\max}$ [1-4, 13, 19].

Диссоциация пропафенона из связи с неактивными натриевыми каналами происходит медленно; константа времени восстановления колеблется от 4 до 15 секунд. Считается, что медленная диссоциация препарата из связи с натриевыми каналами объясняет, почему пропафенон в большей степени, чем хинидин, замедляет внутрижелудочковую проводимость, что проявляется большим уширением комплекса QRS при нормальной частоте сердечных сокращений (ЧСС).

Блокада натриевых каналов под действием пропафенона развивается быстрее, чем при применении других антиаритмических препаратов IC класса – энкаинида и флекаинида. Из связи с натриевыми каналами пропафенон диссоциирует с той же скоростью, что и флекаинид – быстрее, чем энкаинид, но медленнее, чем хинидин.

Наряду с блокадой натриевых каналов пропафенон влияет на длительность потенциала действия, а также обладает свойствами β -адреноблокаторов и антагонистов кальция. Иными словами, диапазон его электрофизиологических эффектов гораздо шире, чем у «чистых» антиаритмических препаратов класса IC.

Пропафенон блокирует β -адренергические рецепторы, причем этот эффект вызывается, главным образом, его S-энантиомером. Он блокирует как β_1 -, так и β_2 -адренорецепторы и не обладает внутренней симпатомиметической активностью. Судя по брадикардической активности, как β -адреноблокатор, пропафенон примерно в 20-80 раз слабее, чем пропранолол. Сродство пропафенона к β -адренорецепторам кардиомиоцитов собаки в 100 раз меньше, чем у пропранолола. Его метаболиты также обнаруживают сродство к β -адренорецепторам.

Несмотря на то, что β -адреноблокирующая активность пропафенона намного меньше, чем у пропранолола, в некоторых случаях β -адреноблокирующая активность пропафенона может иметь клиническое значение, учитывая, что при назначении препарата в дозе 900 мг/сут его плазменные концентрации могут в 50 раз превышать терапевтические уровни пропранолола [1, 4, 12].

Пропафенон блокирует кальциевые каналы, причем этот эффект зависит как от дозы, так и от использования. Как антагонист кальция, он в 100 раз слабее, чем верапамил. В 1987 г. D. Hargton и R. Brogden [1] высказали предположение, что блокада кальциевых каналов, вызываемая пропафеноном, не имеет отношения к его фармакологическим эффектам. Дальнейшие исследования показали, что это не так. Во-первых, блокада кальциевых каналов, по-видимому, лежит в основе отрицательного инотропного действия пропафенона. Во-вторых, брадикардическое действие пропафенона и его способность замедлять предсердно-желудочковую проводимость свя-

заны не только с блокадой β -адренорецепторов, но и с блокадой медленных кальциевых каналов клеток синусового и атриовентрикулярного (AB-) узлов.

Кроме того, влиянием пропафенона на кальциевые каналы объясняется его способность устранять поздние послепотенциалы и триггерный автоматизм, возникновение которых связывают с входом ионов кальция внутрь кардиомиоцитов.

Пропафенон также может блокировать калиевые каналы, по которым в период реполяризации ионы калия выходят из кардиомиоцитов [1, 3, 4, 14].

Пропафенон, как и другие антиаритмические препараты IC класса, по-разному влияет на длительность потенциала действия разных тканей сердца у различных видов животных. Так, например, пропафенон удлиняет потенциал действия клеток синусового узла кролика. Данные литературы о его влиянии на длительность потенциала действия миокардиальной ткани морских свинок, кроликов и собак противоречивы. Пропафенон удлиняет потенциал действия миоцитов желудочков морской свинки в концентрации 0,3 мкмоль/л, однако укорачивает его в концентрации выше 1 мкмоль/л. В волокнах Пуркинье пропафенон обычно укорачивает потенциал действия, причем R-пропафенон много более эффективнее, чем его S-энантиомер.

Как и другие антиаритмические препараты IC класса, пропафенон удлиняет эффективный рефрактерный период миокарда предсердий, желудочков и волокон Пуркинье, а также клеток синусового узла. Изменения эффективного рефрактерного периода обычно параллельны изменениям длительности потенциала действия S- и R-энантиомеров пропафенона. Они оказывают одинаковое влияние на эффективный рефрактерный период и длительность потенциала действия желудочков [20-22].

Таким образом, диапазон электрофизиологических свойств гораздо шире, чем у «чистых» антиаритмических препаратов IC классов. Наряду с блокадой натриевых каналов, пропафенон оказывает существенное влияние на активность β -адренергических рецепторов, а также калиевых и кальциевых каналов. Иными словами, пропафенон, будучи антиаритмическим препаратом IC класса, обладает также свойствами антиаритмических препаратов II, III и IV классов, т. е. частично является β -адреноблокатором, блокатором калиевых каналов и антагонистом кальция.

Клиническая электрофизиология

У здоровых людей пропафенон при приеме внутрь достоверно удлиняет интервал P-Q в покое, вызывает небольшое уширение комплекса QRS и увеличение интервала Q-T при высокой ЧСС. При внутривенном введении (в дозе 1 мг на кг массы тела) он не оказывает клинически значимого влияния на автоматизм синусового узла и АВ-проводимость.

По данным E. Naefeli и соавт. [23], у здоровых людей пропафенон при приеме внутрь в дозе 300 мг и 450 мг увеличивает длительность интервала P-Q и комплекса QRS, а при внутривенном введении (35 мг и 70 мг) не оказывает существенного влияния на эти электрокардиографические параметры. Отмечался значительный аддитивный эффект

5-гидроксид-метаболита пропafenона на ширину комплекса QRS и, в меньшей степени, на длительность интервала P-Q.

У больных с различными аритмиями пероральная терапия пропafenоном (600-900 мг/сут) обычно сопровождается увеличением интервала P-Q и комплекса QRS на 15-20%. Интервал Q-T_c, как правило, не изменяется. В тех же случаях, когда интервал Q-T удлиняется, это происходит за счет уширения комплекса QRS при минимальных изменениях интервала JT. При внутривенном введении пропafenона в дозе 1-2 мг на кг массы тела вызывает преимущественно уширение комплекса QRS.

Электрофизиологические исследования показали, что у больных с нарушениями ритма сердца пропafenон (900-1200 мг/сут внутрь или 1-2 мг/кг внутривенно) замедляет проведение через АВ-узел и по системе Гиса-Пуркинье. Это проявляется увеличением интервала АН (на 16-32%) и интервала НV (на 67%). Удлинение интервала НV после приема пропafenона внутрь было наибольшим у 2 больных, у которых этот интервал исходно был удлинен, что указывает на необходимость соблюдения осторожности при назначении пропafenона больным с нарушениями проводимости ниже АВ-узла.

Судя по интервалу P-Q АВ-проводимость замедляется при лечении пропafenоном внутрь в дозе от 300 до 1200 мг/сут (на 11-27%). Удлинение внутрижелудочковой проводимости (уширение комплекса QRS на 8-32%) наблюдается при назначении пропafenона внутрь (450-1200 мг/сут) или при внутривенном введении препарата (1-2 мг/кг). Обнаружена корреляция между плазменными концентрациями пропafenона и степенью расширения комплекса QRS, а также - между его эффективностью в отношении желудочковых экстрасистол и степенью удлинения интервала P-Q и комплекса QRS. Удлинение интервала P-Q и уширение комплекса QRS сохраняется после 1-2 лет терапии пропafenоном [13, 17, 19, 20, 22, 24, 25].

Длина синусового цикла не изменяется при лечении пропafenоном. Время восстановления синусового узла увеличивается, обычно в среднем на 200 мсек, после лечения препаратом в дозе до 900 мг/сут.

Пропafenон также увеличивает рефрактерность предсердий и желудочков на 8-32%. Он также увеличивает рефрактерность быстрого и медленного путей проведения внутри АВ-узла как в антероградном, так и в ретроградном направлениях.

При лечении пропafenоном увеличивается эффективный рефрактерный период дополнительных путей проведения как в антероградном, так и в ретроградном направлениях. Все эти электрофизиологические эффекты пропafenона объясняют его высокую эффективность при предсердных и желудочковых аритмиях, а также при реципрокной АВ-узловой тахикардии и синдроме Вольфа-Паркинсона-Уайта [19, 20, 26, 27].

Гемодинамические эффекты

Пропafenон, как и другие антиаритмические препараты IC класса, оказывает прямое отрицательное инотропное действие. Кроме того, он обладает небольшой, но клинически значимой β-адреноблокирующей активностью, кото-

рая также вносит вклад в кардиодепрессорное действие пропafenона. В опытах на животных пропafenон оказывал неблагоприятное влияние на все инвазивные показатели сократительной функции левого желудочка, что проявлялось в снижении сердечного выброса при небольшом повышении периферического сосудистого сопротивления. Уменьшение ударного объема и сердечного выброса зависит от дозы препарата. В клинических исследованиях пропafenон не оказывал влияния на фракцию выброса левого желудочка у больных с сохраненной систолической функцией левого желудочка (фракция выброса больше 50%). В то же время, наблюдалось снижение фракции выброса левого желудочка у некоторых больных с нарушенной функцией левого желудочка. Имеются сообщения о развитии сердечной недостаточности во время лечения пропafenоном, главным образом, у больных с хронической сердечной недостаточностью или с указаниями на систолическую дисфункцию левого желудочка в анамнезе. Частота развития или декомпенсации сердечной недостаточности при лечении пропafenоном колеблется от 5 до 9%, в зависимости от характера обследованных больных [1, 4, 13, 22-24], поэтому в начале терапии пропafenоном рекомендуется тщательное наблюдение за больными с систолической дисфункцией левого желудочка и более медленное повышение дозы препарата.

Как правило, АД не изменяется при приеме пропafenона внутрь и после его внутривенной инфузии, однако есть сообщения о значительном снижении АД, даже после разового приема 150 мг препарата внутрь.

Клиническое значение может иметь β-адреноблокирующая активность пропafenона, если он применяется в дозе 900 мг/сут, особенно у "медленных" метаболитов. В ряде исследований сообщалось о том, что пропafenон может уменьшать тахикардию, вызываемую физической нагрузкой. Другие авторы не обнаружили сколько-нибудь значимого брадикардического эффекта пропafenона [28-30].

G. Boriani и соавт. [30] провели суточное мониторирование ЭКГ до и после двухнедельного курса лечения пропafenоном (300 мг 3 раза в день) у 11 больных - "быстрых" метаболитов - и показали, что препарат вызывает небольшое, но статистически достоверное снижение максимальной ЧСС (в среднем на 7,4%) и среднесуточной ЧСС (на 4,2%). Средняя ЧСС в дневное время уменьшилась в среднем на 4,9%, а ЧСС в ночное время практически не изменялась. В отдельных случаях максимальная ЧСС при лечении пропafenоном уменьшалась на 22%, а среднесуточная ЧСС - на 16%. Выраженность брадикардического эффекта пропafenона зависит от его плазменных уровней.

β-адреноблокирующую активность пропafenона следует учитывать при его назначении больным с дисфункцией синусового узла, особенно в дозе 900 мг/сут и у "медленных" метаболитов.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Метаболические превращения пропafenона катализируются цитохромными ферментами CYP-2D6, CYP-2A3/4 и CYP-1A2, которые участвуют в метаболизме многих лекарственных препаратов. Кроме того, несколько часто при-

меняющихся препаратов являются ингибиторами или индукторами этих цитохромных ферментов. Например, к ингибиторам ферментов *CYP-2D* относятся амиодарон (кордарон), циметидин (тагамет) и фторхинолоны, а к их индукторам – омепразол и табак.

Пропафенон, действуя как ингибитор цитохромных ферментов, потенцирует эффекты липофильных β -адреноблокаторов (пропранолола, метопролола и др.), а также антагониста кальция верапамила и непрямого антикоагулянта варфарина. При совместном назначении с пропафеноном повышаются плазменные уровни β -адреноблокаторов и верапамила, что сопровождается усилением их отрицательных ино-, хроно- и дромотропных эффектов. При длительной терапии пропафеноном повышаются плазменные уровни варфарина (в среднем на 38%), и часто наблюдается увеличение протромбинового времени. Поэтому рекомендуется повторное определение протромбинового времени при назначении пропафенона больным, получающим варфарин, и, по-видимому, другие антикоагулянты непрямого действия. Пропафенон вызывает клинически значимое повышение плазменных концентраций циклоспорина, теофиллина и дезимиπραмина.

В свою очередь, хинидин и циметидин, действуя как ингибиторы цитохромных ферментов, повышают плазменные уровни пропафенона (в 2 раза и на 30%, соответственно); при этом наблюдается небольшое, но достоверное увеличение ширины комплекса *QRS*. Индукторы цитохромных ферментов рифампицин и фенobarбитал вызывают значительное снижение плазменных уровней пропафенона за счет увеличения его клиренса, а значит - ослабляют его антиаритмическую эффективность.

Антиаритмическая эффективность пропафенона возрастает при совместном назначении с хинидином (при мерцании предсердий) и мексилетином (при желудочковых аритмиях) [22].

Важное значение имеет повышение сывороточных концентраций дигоксина при совместном назначении с пропафеноном – на 34-40% при назначении 450 мг препарата в сутки и на 57-136% при назначении 900 мг в сутки. Описаны единичные случаи гликозидной интоксикации у больных, одновременно получающих дигоксин и пропафенон. Механизмы, лежащие в основе взаимодействия между дигоксином и пропафеноном, неизвестны. Данные литературы о влиянии пропафенона на клиренс дигоксина противоречивы. Одни авторы предполагают, что пропафенон вытесняет дигоксин из связи с плазменными белками и тканевыми рецепторами, поскольку почечного клиренса дигоксина он не изменяет. Другие исследователи считают, что пропафенон тормозит канальцевую секрецию дигоксина. Так или иначе, рекомендуется уменьшить дозу дигоксина в среднем на 50% в начале терапии пропафеноном.

Клинически значимых взаимодействий пропафенона с дилтиаземом, лидокаином и амиодароном не обнаружено [1, 4, 13, 20, 22, 24, 31, 32].

Побочные эффекты

Пропафенон в общем хорошо переносится. При длительной терапии побочные эффекты встречаются примерно у 15%

больных. У 5-10% больных препарат приходится отменять из-за развития побочных эффектов [1, 3, 13, 22, 24, 33].

Частота побочных эффектов выше у больных с серьезным поражением сердечной мышцы и зависит от дозы пропафенона и от скорости метаболизма. У “медленных” метаболизаторов побочные эффекты наблюдаются значительно чаще, чем у “быстрых” метаболизаторов – в 67% случаев против 14%, по данным L.Siddoway и соавт. [10].

Наиболее часто при лечении пропафеноном встречаются головокружение, металлический привкус во рту, сухость во рту, запор, тошнота или рвота. Наблюдаются также диплопия, парестезии, слабость и головная боль. Как следствие β -адреноблокады, особенно у “медленных” метаболизаторов или у больных с бронхиальной астмой в анамнезе, возможно развитие бронхоспазма.

Побочные эффекты пропафенона условно можно разделить на сердечные и внесердечные (неврологические, желудочно-кишечные). Наибольшее клиническое значение имеют сердечные побочные эффекты, которые включают: обострение сердечной недостаточности, нарушения внутрисердечной проводимости и усиление аритмий.

Частота развития или обострения сердечной недостаточности при лечении пропафеноном зависит от состояния сократительной функции левого желудочка. Сердечная недостаточность развивается, главным образом, у больных с выраженной систолической дисфункцией левого желудочка (фракция выброса меньше 30-40%). Ее частота достигает 10% среди больных с сердечной недостаточностью в анамнезе [4, 13, 22, 24]. Поэтому пропафенон не рекомендуется использовать для лечения аритмий у больных с выраженными клиническими проявлениями сердечной недостаточности, а у больных с систолической дисфункцией левого желудочка в начале терапии использовать низкие дозы препарата.

Из нарушений внутрисердечной проводимости при лечении пропафеноном наиболее часто встречается АВ-блокада I степени. Описаны также единичные случаи развития АВ-блокады II и III степени. Пропафенон может вызывать расширение комплекса *QRS*, вплоть до развития блокады ножки пучка Гиса (4-8%). Сообщается также об отдельных случаях синусовой брадикардии, синоатриальной блокады и остановки синусового узла при лечении пропафеноном. Учитывая все эти побочные эффекты, пропафенон не рекомендуется назначать больным с АВ-блокадой II-III степени и дисфункцией синусового узла.

Проаритмические побочные эффекты пропафенона встречаются с частотой от 2% до 19%, в зависимости от критериев аритмогенности и состава больных. Усиление аритмий более вероятно у больных со стойкой желудочковой тахикардией в анамнезе, ишемией или дисфункцией миокарда. В то же время, отмечается низкая частота проаритмических побочных эффектов пропафенона у больных без структурных заболеваний сердца или желудочковых аритмий.

Это позволяет считать пропафенон препаратом первого ряда для лечения симптомных суправентрикулярных тахикардий у пациентов с неизмененным сердцем. С другой

цепторов ангиотензина II. Клиническая фармакология и терапия, 2000, том 9, № 5, с.86-96.

3. Argenziano L., Trimarco B. Effect of eprosartan and enalapril in the treatment of elderly hypertensive patients: subgroup analysis of a 26-week, double-blind, multicentre study. Eprosartan Multinational Study Group. *Curr Med Res Opin*, 1999;15(1):9-14.
4. Brooks D.P., Ruffolo R.R. Pharmacological mechanism of angiotensin II receptor antagonists: implications for the treatment of elevated systolic blood pressure. *J. Hypertens. Suppl.* 1999;17(2):S27-32.
5. Edwards R.M., Aiyar N., Ohlstein E.H. et al. Pharmacologic characterization of nonpeptide angiotensin II receptor antagonist, SK&f1085666. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1992, 260:175-181.
6. Gavras I., Gavras H. Effects of eprosartan versus enalapril in hypertensive patients on the renin-angiotensin-aldosterone system and safety parameters: results from a 26-week, double-blind, multicentre study. Eprosartan Multinational Study Group. *Curr. Med. Res. Opin.* 1999;15(1):15-24.
7. Gradman A.H., Gray J., Maggiamo F., Punzi H., White W.B. Assessment of once-daily eprosartan, an angiotensin II antagonist, in patients with systemic hypertension. Eprosartan Study Group. *Clin. Ther.*, 1999;21(3):442-453.
8. Hedner T., Himmelmann A. For the Eprosartan Multinational Study Group. The efficacy and tolerance of once and twice daily doses of eprosartan in essential hypertension. *J. Hypertens.* 1999; 17:129-136.
9. Ilson B.E., Boike S.C., Martin D.E. et al. A dose-response study to assess the renal hemodynamic, vascular, and hormonal effects of eprosartan, an angiotensin-II AT_1 -receptor antagonist in sodium-replete healthy men. *Clin Pharmacol Ther*, 1997. 63:471-481.
10. Ilson B.E., Martin D.E., . The effects of eprosartan, an angiotensin II AT_1 receptor antagonist, on uric acid excretion in patients with mild to moderate essential hypertension. *J. Clin. Pharmacol.*, 1998;38(5):437-441.
11. Kazierad D.J., Martin D.E., Ilson B. et al. Eprosartan does not affect the pharmacodynamics of warfarin. *J. Clin. Pharmacol.* 1998; 38:649-653.
12. Martin D.E., DeCherney G.S., Ilson B.E., Jones B.A., Boike S.C., Freed M.I., Jorkasky D.K. Eprosartan, an angiotensin II receptor antagonist, does not affect the pharmacodynamics of glyburide in patients with type II diabetes mellitus. *J. Clin. Pharmacol.*, 1997; 37(2):155-159.
13. Martin D.E., Tompson D., Boike S.C. et al. Lack of effect of eprosartan on the single dose pharmacokinetics of orally administered digoxin in healthy male volunteers. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1997; 43:661-664.
14. Ohlstein E.H., Brooks D.P., Feuerstein G.Z., Ruffolo R.R. Inhibition of sympathetic outflow by the angiotensin II receptor antagonist, eprosartan, but not by losartan, valsartan or irbesartan: relationship to differences in prejunctional angiotensin II receptor blockade. *Pharmacology*, 1997;55(5):244-51.
15. Oparil S. Eprosartan versus enalapril in hypertensive patients with angiotensin-converting enzyme inhibitor cough. *Curr. Ther. Res.*, 1999; 60(1):1-14.
16. Ponticelli C., for the Eprosartan Study Group. Comparison of the efficacy of eprosartan and enalapril in patients with severe hypertension. *Am. J. Hypertens.* 1997; 10:128A.
17. Price D.A., De'Olivera J.M., Fisher N.D., Hollenberg N.K. Renal hemodynamic response to an angiotensin II antagonist, eprosartan, in healthy men. *Hypertension*, 1997, 30:240-246.
18. Puig J.G., Mateos F., Buno A., Ortega R., Rodriguez F., Dal-Re. R. Effect of eprosartan and losartan on uric acid metabolism in patients with essential hypertension. *J. Hypertens.*, 1999;17(7):1033-1039.
19. Tenero D.M., Martin D.E., Ilson B.E. et al Effect ranitidine on the pharmacokinetics of orally administered eprosartan, an angiotensin II antagonist, in healthy male volunteers. *Ann. Pharmacother.*, 1998;32:304-308.
20. Tsuda K., Tsuda S., Ura M. et al. Inhibitory actions of captopril on norepinephrine release from adrenergic nerve endings in spontaneously hypertensive rats. *Jpn. Heart J.*, 1988, 29:475-483.
21. Weber M. Clinical efficacy of eprosartan. *Pharmacotherapy*. 1999; 19(4, part 2):95S-101S.
22. Ziogas J. Cunnane T.C. An electrophysiological study of the actions of angiotensin II at sympathetic neuroeffector junction in guinea pig vas deferens. *Br. J. Pharmacol.* 1991, 103:1196-1202.

Поступила 06/05-2001

* * *