

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ПРОПАФЕНОН В ЛЕЧЕНИИ СЕРДЕЧНЫХ АРИТМИЙ

Маренич А.В.

Пропафенон - антиаритмический препарат с доминирующей активностью, характерной для Ic класса (согласно классификации V. Williams). Его химическая структура несколько сходна с антагонистом бета-адренорецепторов пропранололом.

Фармакокинетика**1 Всасывание**

Всасывается более 95% препарата, данного перорально; пик концентрации в плазме примерно достигается через 2-3 часа. Пропафенон проявляет дозозависимую биодоступность, которая повышается нелинейно с увеличением дозировки. Это связано с эффектом «первого прохождения» препарата через печень, т.е. интенсивным первоначальным разрушением и постепенным насыщением. Биодоступность возрастает с 5% до 12% при повышении разовой дозировки с 150 мг до 300 мг, а при 450 мг - до 40-50%. Соответственно, связь между дозой и концентрацией препарата в плазме нелинейная: при 3-кратном увеличении суточной дозировки с 300 мг до 900 мг происходит 10-кратное повышение концентрации пропафенона.

2 Метаболизм

Пропафенон всегда полностью метаболизируется, менее 1% неизмененного вещества появляется в моче. В среднем период полувыведения составляет 6 часов (у большинства пациентов - от 2 до 10 часов), хотя его длительность может превышать и 32 часа. Метаболизм пропафенона зависит от гидроксирования и конъюгации, и не более 1% лекарства выводится неизмененным с мочой и калом. Описаны 11 метаболитов препарата, но представляют интерес только 5-гидроксипропафенон и N-депропилпропафенон. Окислительный метаболизм зависит от специфического цитохрома P450, находящегося в печени. Активность этого фермента генетически детерминирована. Цитохром P450 отвечает не только за процессы гидроксирования пропафенона в 5-гидроксипропафенон, но и энкаинида, метопролола, пропранолола и т.д.

Принципиально существуют 2 фенотипа людей, различающихся по интенсивности гидроксирования. Например, 90-95% лиц, проживающих на Кавказе, относятся к «интенсивным» или «быстрым» метаболитам, остальные - к «медленным» метаболитам. Наблюдаются этнические различия по частоте встречаемости «медленных» метаболитов: негры - около 8%; египтяне - около 1,5%; японцы и китайцы - 0-0,5%. Фармакокинетика пропафенона и возникновение побочных эффектов сильно зависят от фенотипа человека. У «быстрых» метаболитов при гидроксировании образуются N-депропилпропафенон и 5-гидроксипропафенон, который вносит существенный вклад в антиаритмический эффект «родительского» лекарственного вещества.

У «быстрых» метаболитов период полувыведения находится в интервале от 2 до 10 часов, тогда как у «медленных» - от 10 до 32 часов. Кроме того, может достигаться высокая концентрация пропафенона в плазме крови и, как следствие, приводить к возникновению побочных эффектов.

3 Распределение

При внутривенном использовании пропафенона существует значительная задержка в «аккумуляции» (накоплении) лекарствен-

ного вещества в миокарде. Исследования, проведенные на изолированных сердцах кроликов, показали, что равновесная концентрация в миокарде достигалась лишь через 112 ± 29 минут после введения препарата. Время задержки начала действия пропафенона (расширение комплекса QRS) совпадает со временем «поглощения» его миокардом (в среднем период полувыведения из миокарда - 22 минуты). Такое относительно медленное «поглощение» миокардом пропафенона при его внутривенном введении имеет значение в клинике, особенно для купирования остро возникших тахикардий.

4 Концентрация в плазме

Терапевтический диапазон концентрации пропафенона в плазме составляет 0,5-2,0 мг/л. Но антиаритмическая активность и побочные эффекты препарата полностью не коррелируют с его уровнем в плазме, потому что наблюдается различное содержание активных метаболитов, уровень которых, как известно, генетически детерминирован. Например, возникали побочные эффекты при концентрации в плазме $>0,9$ мг/л, несмотря на фенотип «быстрого» метаболитора. С другой стороны, в клинической практике при применении пропафенона достижение лечебного эффекта или появление побочных действий препарата могут возникать раньше, по сравнению с ростом уровня его концентрации в плазме.

Бета-адреноблокирующий эффект

Бета-адреноблокирующие способности пропафенона составляют 1/80 - 1/20 действия пропранолола, поэтому в терапевтических концентрациях у некоторых пациентов, принимающих препарат, наблюдается бета-адреноблокирующий эффект. Это, главным образом, связано с S-энантиомером активного вещества. Метаболиты пропафенона - 5-гидроксипропафенон и N-депропилпропафенон - практически не обладают бета-адреноблокирующей способностью. Поэтому «медленные» метаболиты, имеющие повышенный уровень пропафенона в плазме из-за нарушенной способности гидроксировать его в 5-гидроксипропафенон, проявляют большие бета-адреноблокирующие способности, чем «быстрые» метаболиты, при сравнении адекватных дозировок.

Электрофизиологические эффекты

Блокирование кальциевых каналов, хотя и достигнуто *in vitro*, но клинического значения практически не имеет. Значительно большее значение имеет тот факт, что пропафенон, блокируя быстрые натриевые каналы, вызывает дозозависимое снижение скорости деполяризации и «овershута» (угнетает фазу 0) потенциала действия. Поэтому замедляется проведение по пучку Гиса и волокнам Пуркинье, а также происходит расширение комплекса QRS. Эти эффекты постоянны, поэтому препарат относится к Ic классу ААП по классификации V. Williams.

У собак 5-гидроксипропафенон - такой же сильный блокатор натриевых каналов, как и пропафенон, а N-депропилпропафенон - значительно менее сильный.

Блокада натриевых каналов, развивающаяся в течение каждого потенциала действия и частично угасающая (восстановление от блока) во время диастолы, возрастает при увеличении частоты сердечных сокращений («частотнозависимая» блокада), подобно другим препаратам Ic класса (флекаинид, энкаинид).

У людей при применении пропафенона происходит значительное удлинение интервала P-Q и расширение комплекса QRS (от 15 до 25%), а также - интервалов АН («предсердие - пучок Гиса») и НВ («пучок Гиса - желудочек»). Замедляя проведение, препарат удлиняет эффективный рефрактерный период в предсердиях, в атриовентрикулярном узле (АВ-узле), в дополнительных пучках и, в меньшей степени, в желудочках. Не наблюдается каких-либо значительных изменений в интервале Q-T.

Ограничения классификации V. Williams были ясно показаны в «Сицилианском Гамбите» - документе группы клиницистов и экспериментаторов («Task Force of the Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology»), которые занимаются изучением проблемы аритмий и предлагают новые подходы к классификации ААП, основанные на их воздействии на аритмогенные механизмы. Это вызвано тем, что пропафенон имеет широкий спектр действия, обладая эффектами препаратов Ic класса (при существенных различиях, например, с флекаинидом), II класса (слабый или умеренный бета-адреноблокирующий эффект), а также - III и IV класса.

Гемодинамические эффекты

In vitro пропафенон и 5-гидроксипропафенон обладают в высоких концентрациях отрицательными инотропными эффектами. У людей с нормальной или минимально сниженной фракцией выброса (ФВ) (>40%) терапия пропафеноном может приводить к дальнейшему ее уменьшению, без клинических проявлений сердечной недостаточности. У пациентов с выраженной дисфункцией левого желудочка при лечении препаратом возможно значительное снижение ФВ и ухудшение клинических симптомов застойной сердечной недостаточности. Однако у флекаинида и дизопирамида снижение ФВ выражено еще более сильно.

В связи с тем, что риск сердечной недостаточности возрастает у пациентов со сниженной ФВ (ФВ < 30%), терапия пропафеноном у этих больных не должна проводиться.

Побочные эффекты

При лечении пропафеноном могут возникать кардиальные и экстракардиальные побочные эффекты. В течение длительной терапии их появление зависит, главным образом, от дозы препарата. Побочные действия пропафенона наиболее часто связаны с его воздействием на сердечно-сосудистую систему, желудочно-кишечный тракт, центральную нервную систему (головокружение, тошнота, рвота, нарушения вкуса, запоры, усталость). Обычно после снижения дозы препарата они проходят. Побочные эффекты, требующие отмены лекарственного вещества, довольно редки. При передозировке пропафенона прием лактата натрия может восстановить нарушенные функции.

1 Сердечно-сосудистые побочные эффекты

У пациентов, принимавших пропафенон, побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы наблюдались в 13 - 27% случаев. Эти явления чаще всего наблюдались у людей с заболеваниями сердца или при приеме высоких доз препарата. Среди 2127 человек, принимавших пропафенон более 5 лет, 971 имели первоначально «злокачественные» желудочковые аритмии. При начальной суточной дозировке 450 мг в первый месяц лечения 3,6% больных, имевших аритмии, были вынуждены прекратить терапию препаратом из-за возникновения побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы; при начальной суточной дозировке 900 мг прекратили лечение 4,9% пациентов.

По данным Hernandez M. и соавт., из 368 пациентов со «злокачественными» желудочковыми аритмиями прекратили лечение 17,6% больных. Среди причин, вызвавших отмену препарата, называются следующие: экстракардиальные побочные эффекты - 6,1%; проаритмический эффект - 4,5%; застойная

сердечная недостаточность - 2,6%; внезапная смерть - 2,6%; нарушения проводимости - 1,5% и др.

1.1 Проаритмические эффекты

Желудочковые аритмии представляют собой наиболее серьезные побочные явления. Пропафенон, подобно другим ААП, может вызывать проаритмические эффекты. Однако, точное количество случаев не может быть установлено, пока не будет четкого определения «проаритмии» и методов подтверждения, что «лечебное действие» спровоцировало возникновение проаритмических эффектов (например, частота возникновения «проаритмии» при электрофизиологических исследованиях выше, чем при Холтер-мониторировании). Кроме того, частота возникновения проаритмических эффектов выше у тех пациентов, у кого были раньше эпизоды «злокачественных» желудочковых аритмий и/или снижена фракция выброса.

У больных со «злокачественными» желудочковыми аритмиями в 8 - 19% случаев на фоне лечения пропафеноном возникали желудочковые «проаритмии». Хотя, по данным Hernandez M. и соавт., из 4,5% больных, у которых возникли проаритмические эффекты, только у 0,8% они были жизнеопасными. Другие разновидности «проаритмии» могут наблюдаться у пациентов с пароксизмальной мерцательной аритмией или трепетанием предсердий. Происходит замедление проведения по предсердиям, а также небольшое воздействие на рефрактерность А-В узла. При мерцательной аритмии или трепетании предсердий это может привести к увеличению проведения импульсов на желудочки, иногда с ухудшением гемодинамики. В результате имеет место так называемая «тахикардия с уширенными комплексами QRS» и дифференциальный диагноз с желудочковой тахикардией может быть трудным. Этот проаритмический эффект встречается примерно у 5% больных, принимающих пропафенон; в этом случае рекомендуется прием препаратов, удлиняющих рефрактерность А-В узла (дигоксин, верапамил).

Принимая во внимание фармакологические эффекты, характерные для препаратов Ic класса, в редких случаях пропафенон может вызывать нарушения проведения (до полной А-В блокады) или дисфункцию синусового узла (вплоть до «sinus arrest»). По этой причине он не должен применяться у пациентов со слабостью синусового узла, выраженными А-В блокадами, нарушенной внутрижелудочковой проводимостью (интервал P-Q > 0,20 с; комплекс QRS > 0,11 с).

1.2 Влияние пропафенона на ишемизированные ткани

У морской свинки влияние пропафенона на потенциал действия сердечной мышцы усиливалось после орошения ее большими дозировками калия, раствором с низким рН и низким содержанием кислорода.

У собак, перенесших день назад инфаркт миокарда, потенциал покоя, амплитуда потенциала действия снижались в ишемизированных тканях, которые более чувствительны к депрессорному влиянию пропафенона, чем нормальные волокна. Повышенное поглощение пропафенона сердечной мышцей в условиях сниженной рН может способствовать большей чувствительности ишемизированного миокарда к препарату.

2 Экстракардиальные побочные эффекты

При терапии пропафеноном наиболее частые экстракардиальные побочные эффекты связаны с центральной нервной системой (головокружение, нарушение вкуса, расстройство зрения, головные боли, парестезии) и желудочно-кишечным трактом (тошнота, рвота, анорексия, запоры). Эти явления обычно зависят от дозы препарата. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, включающем 181 пациента, головокружения наблюдались у 8% больных, нарушения вкуса - также у 8%, головные боли - у

5%, запоры - у 4%. Менее частые побочные эффекты - нарушения показателей функции печени, расстройства зрения, артриты и артралгии, лейкопения и сыпь.

Пациенты, у которых генетически нарушен окислительный метаболизм в печени (медленные метаболизаторы), имеют повышенную вероятность возникновения неврологической симптоматики, связанной с высокой концентрацией пропафенона в плазме.

Сообщалось, что у ограниченного числа больных с бронхиальной астмой наблюдалось ее обострение или затрудненное дыхание. Видимо, это связано с неселективной бета-адреноблокирующей способностью пропафенона.

Дозировка

При пероральном применении суточные дозы пропафенона составляют 450 мг - 900 мг, разделенные на 3 приема. Начальная дозировка препарата должна быть 450 мг/сутки. Не ранее, чем через 3-4 дня возможно повышение дозы до 675 мг или 900 мг. При изменении дозировки препарата нужно опираться, в первую очередь, на его эффективность и переносимость, а не на концентрацию в плазме. Особенно в начале терапии необходимо ЭКГ-мониторирование, чтобы не допустить расширение комплекса QRS более, чем на 25%.

При внутривенном применении пропафенона болюсом вводится 1,5 - 2,0 мг/кг массы тела, а затем - поддерживающая терапия в дозах 0,007 - 0,014 мг/кг/мин.

Дозы препарата должны быть снижены у пациентов с нарушенной функцией печени или почек. Пропафенон противопоказан больным с тяжелой застойной сердечной недостаточностью, выраженной дисфункцией левого желудочка, слабостью синусового узла, значительными нарушениями атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости, бронхиальной астмой, миастенией.

Применение при аритмиях и относительный «коэффициент риска»

1 Желудочковая экстрасистолия и пароксизмальная желудочковая тахикардия

Подобно другим препаратам Ic класса, пропафенон сильно подавляет эктопическую активность. В плацебо-контролируемых и неконтролируемых исследованиях препарат в дозах 450 - 900 мг/сутки подавлял желудочковую экстрасистолию на 66 - 98% примерно у 90% больных, а также парные экстрасистолы и «пробежки» желудочковой тахикардии - у 75% пациентов. В мета-анализе, в котором определяли эффективность различных антиаритмических препаратов по подавлению желудочковых нарушений ритма, 74% больных, принимавших пропафенон, достигли 80% снижения количества желудочковых экстрасистол; у 92% больных было достигнуто полное подавление «пробежек» желудочковой тахикардии.

Степень подавления желудочковых нарушений ритма и процент больных, ответивших на лечение, зависят от дозы пропафенона. Кроме того, эффективность препарата была выше или, по крайней мере, сравнима с квинидином, мексилетином, дизопирамидом, флекаинидом и амиодароном.

У больных, недавно перенесших инфаркт миокарда, появление частой желудочковой экстрасистолии - дополнительный фактор риска смертельного исхода, независимый от функции левого желудочка. Множество исследований с препаратами, подавляющими эктопическую активность, проводилось для того, чтобы улучшить прогноз этих пациентов. Однако, проведенные работы с ААП I класса не привели к положительным результатам. В действительности, исследование CAST («исследование по подавлению сердечных аритмий») продемонстрировало, как энкаинид и флекаинид, относящиеся к Ic классу, могут ухудшать прогноз в сравнении с плацебо (повышение смертности в 2,5 раза) у больных, перенесших инфаркт миокарда, и у людей с бессимптомной желудочковой экстрасистолией.

Пропафенон не был включен в это исследование и совершенно неоправдано напрямую экстраполировать негативные результаты, полученные при лечении энкаинидом и флекаинидом, на него. Тем более, что у препарата имеются бета-адреноблокирующие способности, которые могут быть благоприятными для больных, перенесших инфаркт миокарда. В настоящее время нет точных данных о влиянии длительной терапии пропафеноном на летальность больных. Тем не менее, нужно избегать применения этого препарата у больных, перенесших инфаркт миокарда, и у людей с бессимптомными или малосимптомными желудочковыми нарушениями ритма, помня о потенциально неблагоприятном фоне; тогда как при наличии клинической симптоматики проблема применения пропафенона до сих пор дискутируется.

Подавление частой экстрасистолии антиаритмическими препаратами I класса у больных, у которых отсутствует ишемическая болезнь сердца или любое другое сердечное заболевание, не доказывает, что улучшается прогноз (выживаемость). Поэтому «коэффициент риска» терапии пропафеноном должен рассматриваться в каждом конкретном случае, принимая во внимание сопутствующие заболевания сердца; степень дисфункции левого желудочка; симптомы, связанные с аритмией; возможные побочные эффекты препарата и стоимость длительного лечения. Цель - попытаться избежать чисто «косметического» вмешательства.

У пациентов с желудочковой экстрасистолией и «пробежками» желудочковой тахикардии, сопровождающимися клинической симптоматикой, пропафенон эффективно подавляет эти нарушения ритма и связанные с ними симптомы. В таких случаях подход к его назначению должен быть индивидуальным, особо оценивая «коэффициент риска».

2 «Злокачественные» желудочковые аритмии

Желудочковая тахикардия и фибрилляция желудочков - жизнеопасные аритмии, которые чаще других вызывают внезапную смерть. В этом случае антиаритмическая терапия подбирается с помощью электрофизиологического исследования (ЭФИ), а главные лечебные мероприятия - хирургическое вмешательство или имплантация кардиовертера/дефибриллятора. Из-за отрицательного инотропного эффекта пропафенон может применяться только у пациентов, у которых фракция выброса более 30%.

В мета-анализе, включающем 27 исследований и 684 пациента с желудочковой тахикардией или фибрилляцией желудочков, терапия пропафеноном коротким курсом считалась эффективной у 25% больных (97/394) (т.е., аритмия не вызывалась ЭФИ в контроле), а частичный успех наблюдался у 32% больных (125/394) (т.е., желудочковая тахикардия вызывалась ЭФИ, но через более продолжительный промежуток времени и с лучшей гемодинамической переносимостью). В среднем на протяжении 14 месяцев у 67% больных, принимавших пропафенон, аритмия не рецидивировала, но когда стали рассматривать общее число пациентов, вошедших в исследование, эффективность упала до 36%. Прекратить терапию пришлось 17,4% больных, ввиду проаритмического эффекта (4,5%), внезапной смерти (2,6%), застойной сердечной недостаточности (2,6%), нарушения проведения (1,5%). В заключение можно сказать, что эффективность пропафенона подобна другим препаратам Ic класса, а частота возникновения случаев «проаритмии» сравнительно низкая.

В исследовании ESVEM («электрофизиологическое исследование в сравнении с ЭКГ-мониторированием») пропафенон сравнивался с другими б ААП (имипрамин, мексилетин, пирменол, прокаинамид, квинидин, соталол). Провели серию ЭФИ, чтобы предсказать эффективность препаратов. Наиболее эффективным в этой группе оказался соталол: положительные результаты наблюдались у 35% больных. Для других ААП процент был ниже - 16% (в среднем), для пропафенона - 14%. Как и предсказывалось, в течение следую-

шего года риск рецидивов аритмий, риск смерти от аритмии, риск смерти от причин, связанных с заболеваниями сердца, был значительно ниже для соталола, чем для других препаратов.

В исследовании CASH («Гамбургское исследование остановок сердца») сравнивалась имплантация кардиовертера/дефибриллятора с терапией ААП (амиодарон, метопролол и пропафенон) у пациентов, оставшихся в живых, после внезапной смерти, вызванной желудочковой тахикардией или фибрилляцией желудочков. Результаты оценивались через 11 месяцев. Общее число летальных случаев, реанимированных фибрилляций желудочков, желудочковых тахикардий было выше в группе больных, принимавших пропафенон (33%), по сравнению с группой, где имплантировали кардиовертер/дефибриллятор (12%) ($p < 0,05$). По этой причине лечение пропафеноном было прервано, и исследователи заявили, что препарат не может быть рекомендован пациентам с высоким риском внезапной смерти. Однако, такая методика анализа (общие выводы по промежуточным данным) и решение прервать исследование многими критиковались, и, поэтому, согласно Task Force of the Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology, сделанные в исследовании CASH выводы недостаточно доказаны.

Подводя итог этим большим контролируемым исследованиям (ESVEM и CASH), можно заключить, что умеренная эффективность и хорошо известная возможность проаритмического эффекта ограничивают использование пропафенона (как, впрочем, и всех ААП I класса) как препарата выбора у больных со «злокачественными» желудочковыми аритмиями. Это подтверждено серией электрофизиологических исследований. «Коэффициент риска» у больных с очень высокой вероятностью внезапной смерти, принимающих соталол и амиодарон, кажется более приемлемым, по сравнению с приемом других ААП. Хотя и соталол, и амиодарон могут также вызывать серьезные побочные эффекты. Однако, пределы всех «фармакологических стратегий» очевидны. Этим и объясняется широкое распространение кардиовертера/дефибриллятора для предупреждения внезапной смерти.

3 Короткий курс терапии при желудочковой тахикардии

Внутривенное применение пропафенона коротким курсом у пациентов с желудочковой тахикардией или при электрофизиологическом исследовании имеет некоторые особенности, зависящие от фармакокинетики препарата. В клинической практике однократное назначение препарата в виде внутривенного болюса ограничено, так как имеет место низкая эффективность профилактики рецидивов аритмий. Однако, применение пропафенона в виде постоянной инфузии, вслед за внутривенным болюсом, значительно повышает его эффективность. Это может быть объяснено с нескольких позиций:

- 1) после болюса, пока поглощение препарата миокардом сравнительно медленное, требуется непрерывная внутривенная инфузия и некоторый промежуток времени; позже можно проводить ЭФИ;
- 2) пока 5-гидроксипропафенон вносит свой вклад в антиаритмическую способность препарата, ожидается, что пероральное применение пропафенона или непрерывная внутривенная инфузия, используемые после внутривенного болюса, будут более эффективны, чем однократное назначение лекарственного вещества в виде внутривенного болюса.

По этим причинам короткий курс терапии пропафеноном в виде внутривенного болюса малоэффективен, особенно в сравнении с прокаинамидом, который быстро поглощается миокардом.

4 Фармакологическое восстановление синусового ритма при мерцательной аритмии

В некоторых работах исследовалась эффективность внутривенного применения пропафенона для восстановления синусового ритма у больных с недавно возникшей мерцательной аритмией.

Явная гетерогенность популяции больных, отсутствие контроля в нескольких исследованиях, возможность спонтанного восстановления синусового ритма - все это должно оцениваться, когда проводишь курс лечения препаратом у пациентов с мерцательной аритмией. В действительности, эффективность пропафенона в восстановлении синусового ритма у больных с мерцательной аритмией, по данным разных авторов, составляет от 43 до 81%.

Недавно провели плацебо-контролируемые исследования, где апробировали возможность применения однократной дозировки препарата (600 мг), принятой перорально. Результаты были положительные: через 6 часов синусовый ритм восстановился у 62% больных; через 8 часов - у 72%. В этих исследованиях было показано, что «среднее» время восстановления синусового ритма (между 2 и 3 часами после приема) соответствует максимальной концентрации препарата в плазме, которую достигают как пропафенон, так и 5-гидроксипропафенон, усиливающий антиаритмический эффект.

Лечение пропафеноном, как, впрочем, и любым другим препаратом Ic класса, может осложняться переходом мерцательной аритмии в трепетание предсердий, иногда с высоким проведением на желудочки (1:1), расширением комплекса QRS (так называемая «тахикардия с широкими комплексами QRS») и гемодинамическими нарушениями. По данным литературы эта аритмия встречается примерно у 5% больных. Для ее купирования проводится терапия (дигоксин, блокаторы кальциевых каналов, бета-адреноблокаторы), направленная на снижение высокого проведения импульсов на желудочки.

5 Профилактика рецидивов мерцательной аритмии

Способности ААП препятствовать возникновению рецидивов у больных с пароксизмальной мерцательной аритмией несколько ограничены, и, вероятнее всего, нет единого для всех лекарственных препаратов, имеющего оптимальный «коэффициент риска». В различных исследованиях, продолжавшихся от 6 до 18 месяцев, на фоне лечения пропафеноном у 39-64% больных пароксизмы мерцательной аритмии не рецидивировали. В сравнительном исследовании пропафенона (450 - 900 мг/день) и соталола (160 - 960 мг/день) - бета-адреноблокатор, способный увеличивать продолжительность потенциала действия и рефрактерность предсердий - не было выявлено значительных различий в эффективности препаратов, в их способности препятствовать возникновению рецидивов. Сообщается, что лучше всех ААП препятствует рецидивированию пароксизмов мерцательной аритмии амиодарон - 79% больных поддерживали синусовый ритм в течение 21 месяца (хотя это исследование было неконтролируемым). К сожалению, из-за тяжести потенциальных побочных действий амиодарона не оправдано широкое использование этого препарата у пациентов с мерцательной аритмией, а также с такими аритмиями, при которых отсутствует риск тромбоэмболии. Поэтому считается, что у пропафенона более оптимальный «коэффициент риска».

Риск возникновения трепетания предсердий с быстрым проведением на желудочки иногда связывают с лечением мерцательной аритмии, но трепетание предсердий может возникнуть и при профилактической терапии, хотя, конечно, значительно реже.

6 Предсердно-желудочковая «ре-ентри» тахикардия

Предсердно-желудочковые «ре-ентри» тахикардии включают в себя предсердно-желудочковые узловые «ре-ентри» тахикардии и предсердно-желудочковые «ре-ентри» тахикардии с явными или скрытыми дополнительными путями проведения.

Для купирования остро возникшей предсердно-желудочковой узловой «ре-ентри» тахикардии несколько препаратов может быть использовано в виде внутривенных инфузий: верапамил, дилтиазем, аденозин, дигиталис, пропафенон, флекаинид и бета-адреноблокаторы. Хотя аденозин и блокаторы кальциевых каналов рассматриваются как препараты «первого ряда» (их эффективность

примерно 75-90%), но сообщалось, что пропafenон тоже эффективен для купирования этих аритмий в 80% случаев.

При предсердно-желудочковых «ре-ентри» тахикардиях с дополнительными путями проведения обязательно разграничение между ортодромными тахикардиями (обычно с узкими комплексами QRS) и антидромными тахикардиями (с «предвозбужденными» комплексами QRS). Раньше лечение было такое же, как и при предсердно-желудочковой узловой «ре-ентри» тахикардии, но в последнее время рекомендуются препараты I класса: пропafenон (внутривенно, болос, 2 мг/кг), флекаинид, прокаинамид, аймалин. В плацебо-контролируемом исследовании, включавшем как пациентов с предсердно-желудочковыми узловыми «ре-ентри» тахикардиями, так и с ортодромными «ре-ентри» тахикардиями с дополнительными путями проведения, пропafenон применялся внутривенно в дозе 2 мг/кг массы тела. Терапия препаратом имела положительные результаты в 75% случаев (при использовании плацебо эффект равнялся 0%).

Сообщалось, что для продолжительного лечения больных с предсердно-желудочковыми узловыми «ре-ентри» тахикардиями ААП I класса более предпочтительны, чем блокаторы кальциевых каналов. Такие препараты Ic класса, как пропafenон и флекаинид, особенно эффективны в этом случае. В одном плацебо-контролируемом исследовании пропafenон значительно увеличивал время до возникновения первого рецидива аритмии в сравнении с плацебо, а частота рецидивов приблизительно оценивалась как 1/5 (пропafenон/плацебо).

Для продолжительного лечения больных с предсердно-желудочковыми «ре-ентри» тахикардиями с дополнительными путями проведения наиболее подходящими лекарственными веществами являются ААП Ic класса, которые способны изменить проведение и рефрактерность дополнительного пути. Было показано, что пропafenон эффективен примерно в 80% случаев, устраняя или снижая частоту рецидивирования аритмий, или изменяя характер рецидива (более медленные, самостоятельно купирующиеся эпизоды с лучшей гемодинамической переносимостью). У пациентов с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта на фоне мерцательной аритмии или трепетания предсердий пропafenон эффективен, даже если рефрактерный период дополнительного пути с антероградным проведением очень короткий, тогда как эффективность прокаинамида и квинидина обычно ограничена (напомним, что создаются жизнеопасные условия, когда короткая рефрактерность дополнительного пути с антероградным проведением приводит к очень быстрому проведению импульсов на желудочки). В этом случае пропafenон - профилактический препарат «первого ряда».

7 Рецидивирующая наджелудочковая тахикардия

Как мерцательная аритмия, так и «ре-ентри» наджелудочковая тахикардия могут быть рецидивирующими и препятствовать возникновению рецидивов может быть довольно сложно, вынуждая обращаться некоторых пациентов к нефармакологическим методам лечения, главным образом - к радиочастотной абляции (Pritchett и соавт.). В двойном слепом, рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании было показано, что на протяжении 2 месяцев пропafenон в суточной дозировке от 300 до 900 мг был очень эффективен в профилактике рецидивирования аритмий. Время до возникновения первого рецидива значительно повышалось, а частота рецидивирования снижалась и составляла 1/5, в сравнении с плацебо.

Применение в «особых» популяциях

1 Применение у детей

Пропafenон применялся в педиатрической практике у детей как с желудочковыми, так и с наджелудочковыми аритмиями. Препарат использовался в дозах 0,5 - 2,0 мг/кг массы тела (внутривенно) и 200 - 600 мг/м²/день (перорально).

В неконтролируемых исследованиях сообщалось, что пропafenон - высокоэффективный ААП, особенно в отношении наджелудочковых аритмий, а также у пациентов, рефрактерных к другим антиаритмическим препаратам. Пропafenон был даже эффективен у детей с эктопической тахикардией «соединения» - серьезной аритмией, которая может быть осложнением при хирургической коррекции врожденных пороков сердца.

2 Применение при беременности

Доступно очень мало информации об использовании пропafenона при беременности. Однако, описаны случаи, когда препарат принимался беременной в III триместре без побочных эффектов для плода, а также когда он давался напрямую (!) плоду (интраперитонеально). Пока нет доступных сообщений о безопасности пропafenона в первом триместре.

Выводы

Пропafenон - сильнодействующий ААП, риск применения которого должен оцениваться индивидуально, в зависимости от некоторых факторов:

- а) вид аритмии и ее прогностическое значение;
- б) заболевание сердца и степень дисфункции левого желудочка;
- в) сопутствующие условия (нарушения функции печени или почек, нарушения проведения и др.), которые могут ограничивать применение препарата.

При желудочковых аритмиях (экстрасистолии, «пробежки» тахикардии) роль пропafenона, и вообще ААП I класса, до сих пор обсуждается. Даже несмотря на то, что результаты исследования CAST не могут быть перенесены на другой круг пациентов, и существуют важные различия между пропafenоном и флекаинидом или энкаинидом, в последние годы наблюдалась общая тенденция, направленная на ограничение использования ААП Ic класса у больных с желудочковыми аритмиями. Кроме того, точная роль бета-адреноблолирующей способности пропafenона, которая якобы снижает коэффициент риска, связанный с приемом препарата, еще до конца не определена, как, впрочем, и влияние его на смертность больных при длительной терапии. Поэтому лечение пропafenоном должно проводиться у пациентов без ишемической болезни сердца и дисфункции левого желудочка. Целью такой терапии скорее является устранение симптомов, чем улучшение прогноза (выживаемости), к тому же еще недоказанного.

Применение ААП у больных со «злокачественными» желудочковыми аритмиями несколько ограничено, во-первых, из-за их умеренной эффективности, а во-вторых, из-за риска «проаритмий» и других побочных эффектов. Поэтому, по результатам исследований ESVEM и CASH, хотя и проведенных с некоторыми погрешностями, наметилась общая тенденция более широкого применения соталола и амиодарона у таких пациентов. Но все же эти препараты нуждаются в более точной оценке, как и терапия с помощью кардиовертера/дефибриллятора, для применения у больных со «злокачественными» желудочковыми аритмиями. Эффективность лечения пропafenоном, подтвержденная серий ЭФИ, была такой же, как и при использовании других ААП Ic класса, а побочные действия препарата возникали реже. Главная проблема заключается в том, что пропafenон не может применяться у пациентов с низкой фракцией выброса.

В последние годы пропafenон широко применялся у больных с наджелудочковыми аритмиями или в виде короткого курса, или для профилактики. При мерцательной аритмии препарат высокоэффективен при внутривенном применении или при пероральной нагрузке, и у госпитализированных пациентов «коэффициент риска» очень благоприятный. Для профилактики рецидивов мерцательной аритмии ни один из доступных ААП не обладает одновременно «комбинацией» качеств: с одной стороны, высокой эф-

фективностью, и, с другой стороны, высокой безопасностью. Эффективность лекарственного препарата такая же, как и у соталола, однако пропафенон более предпочтителен, чем амиодарон (по данным ряда авторов), который потенциально обладает серьезными побочными действиями. При других разновидностях наджелудочковых аритмий - предсердно-желудочковая «ре-ентри» тахикардия, предсердно-желудочковая узловая «ре-ентри» тахикардия - пропафенон одинаково эффективен как для их купирования, так и в профилактических целях. Пропафенон с успехом применялся даже у

больных с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта и рекомендовался как препарат «первого ряда» для профилактики аритмий у больных с быстрым антероградным проведением.

В заключение, степень выраженности бета-адреноблокирующей способности препарата варьируется в широких пределах, но все же чаще она слабая. Эта способность пропафенона может быть полезной в некоторых клинических ситуациях, но требуются дальнейшие контролируемые исследования, чтобы внести полную ясность в эту проблему.

Поступила 21/01-2001

* * *