

https://russjcardiol.elpub.ru
doi:10.15829/1560-4071-2020-3462

ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Опыт применения пропafenона у новорожденных и детей раннего возраста с нарушениями ритма сердца

Кручина Т.К.^{1,2}, Ковальчук Т.С.¹, Васичкина Е.С.¹, Татарский Б.А.¹

Цель. Оценить эффективность и безопасность применения пропafenона у новорожденных и детей раннего возраста, включая детей с врожденными пороками сердца (ВПС).

Материал и методы. В исследование включено 65 детей с началом терапии пропafenоном в возрасте от 0 до 5 лет. Для диагностики нарушений ритма сердца (НРС) и контроля лечения выполнялись: электрокардиография (ЭКГ), суточное мониторирование ЭКГ, эхокардиография. Начальная доза пропafenона составляла 5-7 мг/кг/сут., максимальная доза препарата — 15 мг/кг/сут. Доза препарата титровалась до эффективной под клиническим и ЭКГ-контролем. Допустимым считалось увеличение длительности PQ-интервала и QRS-комплекса не более чем на 25% от исходного. Оценивались побочные и аритмогенные эффекты препарата.

Результаты. Показаниями к назначению пропafenона являлись: у 29 (44,61%) детей — предсердные тахикардии, у 13 (20%) — частая желудочковая экстрасистолия, желудочковая тахикардия, у 13 (20%) — синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта, у 10 (15,39%) — другие виды суправентрикулярной тахикардии. У 16 (24,62%) детей имелись ВПС. У 20 (30,77%) детей пропafenон был назначен в периоде новорожденности. Длительность терапии пропafenоном составила 17,3±15,16 мес. Препарат был эффективен у 39 (60%) детей (у 81,25% детей с ВПС и 53,06% — без ВПС), недостаточно эффективен у 14 (21,54%) детей, неэффективен у 12 (18,46%) детей. Не было установлено связи эффективности/неэффективности пропafenона в зависимости от возраста, пола ребенка и вида НРС. У 5 (7,69%) детей наблюдалось удлинение PQ-интервала и/или расширение комплекса QRS более чем на 25%. Аритмогенное действие пропafenона наблюдалось у 1 (1,54%) ребенка, экстракардиальные побочные эффекты — у 3 (4,62%) детей, не было случаев внезапной сердечной смерти.

Заключение. Пропафенон является эффективным антиаритмическим препаратом у новорожденных и детей раннего возраста с суправентрикулярными и желудочковыми НРС, в т.ч. у детей с ВПС. При назначении пропafenона возможны побочные и аритмогенные эффекты, которые наблюдались у 6% детей и не были связаны с наличием ВПС.

Ключевые слова: антиаритмическая терапия, пропafenон, новорожденные, дети, нарушения ритма сердца, врожденные пороки сердца.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург; ²СПб ГБУ Детская городская больница № 1, Санкт-Петербург, Россия.

Кручина Т.К. — д.м.н., в.н.с. НИО сердечно-сосудистых заболеваний у детей; руководитель Центра заболеваний сердца, ORCID: 0000-0002-6865-0136, Ковальчук Т.С. — врач-детский кардиолог отделения детской кардиологии и медицинской реабилитации, ORCID: 0000-0002-0842-9560, Васичкина Е.С. — д.м.н., г.н.с. НИО сердечно-сосудистых заболеваний у детей, профессор кафедры детских болезней, ORCID: 0000-0001-7336-4102, Татарский Б.А. — д.м.н., профессор, г.н.с. НИЛ клинической аритмологии, ORCID: 0000-0001-7303-9756.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
tkruchina@gmail.com

ААТ — антиаритмическая терапия, АВ — атриовентрикулярный, ВПС — врожденные пороки сердца, ВСС — внезапная сердечная смерть, д.ж. — дней жизни, ЖТ — желудочковая тахикардия, ЖЭС — желудочковая экстрасистолия, НРС — нарушения ритма сердца, WPW — Вольфа-Паркинсона-Уайта, ПАВУРТ — пароксизмальная АВ-узловая реципрокная тахикардия, ПБЛНПГ — полная блокада левой ножки пучка Гиса, ПБПНПГ — полная блокада правой ножки пучка Гиса, СВТ — суправентрикулярная тахикардия, ЭКГ — электрокардиография.

Рукопись получена 16.08.2019

Рецензия получена 16.12.2019

Принята к публикации 11.01.2020



Для цитирования: Кручина Т.К., Ковальчук Т.С., Васичкина Е.С., Татарский Б.А. Опыт применения пропafenона у новорожденных и детей раннего возраста с нарушениями ритма сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(7):3462. doi:10.15829/1560-4071-2020-3462

Experience of using propafenone in newborns and young children with arrhythmias

Kruchina T.K.^{1,2}, Kovalchuk T.S.¹, Vasichkina E.S.¹, Tatarsky B.A.¹

Aim. To evaluate the efficacy and safety of propafenone therapy in newborns and young children, including children with congenital heart defects (CHD).

Material and methods. The study included 65 children with initiation of propafenone therapy at the age of 0-5 years. For diagnosis of arrhythmias and treatment control, electrocardiography (ECG), 24-hour Holter monitoring and echocardiography were performed. The initial dose of propafenone was 5-7 mg/kg/day; the maximum dose — 15 mg/kg/day. The dose was titrated to effective with clinical and ECG control. It was considered acceptable to increase the duration of PQ interval and QRS complex by no more than 25% of the baseline value. The adverse and arrhythmogenic effects of the drug were evaluated.

Results. Indications for propafenone administration were atrial tachycardia in 29 (44,61%) children, frequent premature ventricular contractions and ventricular tachycardia in 13 (20%) children, Wolff-Parkinson-White syndrome in 13 (20%) children, and other types of supraventricular tachycardia in 10 (15,39%) children. Sixteen (24,62%) children had CHD. In 20 (30,77%) children, propafenone was administered in

the neonatal period. The duration of propafenone therapy was 17,3±15,16 months. The drug was effective in 39 (60%) children (81,25% with CHD and 53,06% without CHD), not effective enough in 14 (21,54%) children, ineffective in 12 (18,46%) children. There was no association of the effectiveness/inefficiency of propafenone depending on the age, sex and the type of arrhythmia. Five (7,69%) children had prolongation of PQ interval and/or QRS by more than 25%. Arrhythmogenic effect of propafenone was observed in 1 (1,54%) child, noncardiac adverse effects — in 3 (4,62%) children. There were no cases of sudden cardiac death.

Conclusion. Propafenone is an effective antiarrhythmic drug in newborns and young children with supraventricular and ventricular arrhythmias, including children with CHD. Using propafenone may be accompanied with adverse and arrhythmogenic effects, which were observed in 6% of children and were not associated with CHD.

Key words: antiarrhythmic therapy, propafenone, newborns, children, cardiac arrhythmias, congenital heart defects.

Relationships and Activities: none.

*Corresponding author: tkuchina@gmail.com

¹Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg; ²Children's City Hospital №1, St. Petersburg, Russia.

Kruchina T.K. * ORCID: 0000-0002-6865-0136, Kovalchuk T.S. ORCID: 0000-0002-0842-9560, Vasichkina E. S. ORCID: 0000-0001-7336-4102, Tatarsky B.A. ORCID: 0000-0001-7303-9756.

Received: 16.08.2019 Revision Received: 16.12.2019 Accepted: 11.01.2020

For citation: Kruchina T.K., Kovalchuk T.S., Vasichkina E. S., Tatarsky B.A. Experience of using propafenone in newborns and young children with arrhythmias. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(7):3462. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3462

Антиаритмическая терапия (ААТ) у новорожденных и детей раннего возраста занимает особое место в лечении аритмий из-за более строгих показаний к проведению радиочастотной абляции, связанных как с повышенным риском осложнений, так и с особенностями клинического течения тахикардий в этом возрасте [1-3]. У большинства детей с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта (WPW) при возникновении приступов тахикардии в первые месяцы жизни происходит спонтанное выздоровление до достижения первого года жизни, в чем мы не раз убеждались на практике. У 50-70% детей с возникновением предсердных тахикардий в возрасте до 3 лет аритмии впоследствии также проходят без радикальной операции [2, 3].

Несмотря на хороший прогноз заболевания, ААТ обычно назначается сразу после регистрации тахикардии, что обусловлено трудностями отслеживания приступов тахикардии у грудных детей, опасностью возникновения аритмогенной кардиомиопатии при неконтролируемом течении заболевания, тяжестью клинических проявлений в ряде случаев, вплоть до развития аритмогенного шока. Препаратами выбора у детей с синдромом WPW и другими видами пароксизмальных суправентрикулярных тахикардий (СВТ), являются антиаритмические препараты I C класса: флекаинид, пропафенон (показания I класса, уровень доказательности C) [2]. Имеются рекомендации по применению препаратов I C класса у детей с хроническими предсердными тахикардиями и желудочковыми аритмиями [2, 4]. В России используется пропафенон, т.к. флекаинид не зарегистрирован.

Пропафенон, блокируя быстрые Na-каналы, вызывает снижение скорости деполяризации (фаза 0 потенциала действия), в результате замедляется проведение импульса и удлиняется эффективный рефрактерный период в предсердиях, желудочках, проводящих тканях системы Гиса-Пуркинье и дополнительных проводящих путях, что определяет антиаритмическое действие препарата [2, 5, 6]. У препарата имеются свойства бета-адреноблокаторов и блокаторов медленных кальциевых каналов.

С приемом пропафенона связан ряд побочных и аритмогенных эффектов [2, 5, 7]. До сих пор дискутируется вопрос о целесообразности назначения препаратов I C класса у пациентов с органическими

заболеваниями сердца [2, 8, 9]. Несмотря на имеющиеся международные и национальные рекомендации, пропафенон у детей используется вне зарегистрированных в инструкции лекарственных средства показаний (off label), т.к. нет достаточных данных о безопасности назначения данного препарата у детей. Поэтому публикации об опыте применения пропафенона у детей, с оценкой его эффективности и безопасности, являются необходимыми для укрепления доказательной базы и для расширения использования данного препарата в педиатрической практике.

Целью исследования явилась оценка эффективности и безопасности применения пропафенона у новорожденных и детей раннего возраста с суправентрикулярными и желудочковыми аритмиями, включая детей с врожденными пороками сердца (ВПС).

Материал и методы

В исследование включено 65 детей с нарушениями ритма сердца (НРС) с началом терапии пропафенон в возрасте от 0 до 5 лет. Назначение пропафенона (АТХ — C01BC03, Propafenone) детям соответствовало национальным и международным рекомендациям [2, 4]. Данное исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». Пропафенон назначался после проведения врачебной комиссии и подписания Информированного согласия родителями ребенка. Использовались препараты ритмонорм (Rytmonorm®, Abbott GmbH Ko & KC (Германия)) и пропанорм (Propanorm®, PRO.MED.CS Praha a.s. (Чешская республика)) с содержанием в одной таблетке 150 мг пропафенона гидрохлорида. Пропафенон назначался после регистрации НРС (электрокардиография (ЭКГ), суточное мониторирование ЭКГ), оценки общего состояния ребенка, проведения эхокардиографии по стандартным методикам. Противопоказанием для назначения препарата являлись синдром слабости синусового узла, атриовентрикулярная (АВ) блокада, полная блокада ножек пучка Гиса, выраженная сердечная недостаточность со снижением фракции выброса.

Начальная доза пропафенона составляла 5-7 мг/кг/сут. в 3 приема, максимальная доза препарата — 15 мг/кг/сут. в 3 приема. Доза препарата повышалась с шагом 5-7-10-12-15 мг/кг/сут. до эффективной под

Таблица 1

**Характеристика пациентов,
включенных в исследование (n=65)**

Показатель	n (%)
Мальчики	35 (53,85%)
ВПС	16 (24,62%)
НРС:	
Синдром WPW	13 (20%)
ПАВУРТ	2 (3,08%)
Предсердные тахикардии	29 (44,61%)
СВТ	8 (12,31%)
ЖЭС, ЖТ	13 (20%)
Возраст назначения пропафенона:	
0-28 д.ж.	20 (30,77%)
29 д.ж. — до 1 года	18 (27,69%)
От 1 года до 5 лет	27 (41,53%)
Дозы пропафенона:	
От 5 до 10 мг/кг/сут.	6 (9,23%)
От 10 до 12 мг/кг/сут.	14 (21,54%)
От 12 до 15 мг/кг/сут.	15 (23,08%)
15 мг/кг/сут.	30 (46,15%)
Эффективность:	
Эффективен	39 (60%)
Недостаточно эффективен	14 (21,54%)
Неэффективен	12 (18,46%)
Аритмогенный эффект	1 (1,54%)
Экстракардиальные побочные эффекты	3 (4,62%)

клиническим и ЭКГ-контролем. На ЭКГ во время титрования дозы препарата оценивалась динамика частоты базового ритма, длительность Р-зубца, PQ-интервала, QRS-комплекса, QT-интервала. ЭКГ-контроль во время титрования дозы препарата проводился ежедневно, в течение последующего мес. — 1 раз в 2 нед., затем не реже 1 раза в 1 мес. Допустимым считалось увеличение длительности PQ-интервала и QRS-комплекса не более чем на 25% от исходного. При увеличении длительности данных интервалов более чем на 25% доза пропафенона уменьшалась в 2 раза или препарат отменялся.

Терапия считалась эффективной при прекращении приступов тахикардии или восстановлении синусового ритма у детей с хронической тахикардией, недостаточно эффективной — при уменьшении частоты и длительности приступов тахикардии или при контроле частоты ритма у детей с хронической тахикардией без стойкого восстановления синусового ритма. Аритмогенными эффектами считались появление новых тахиаритмий, ухудшение клинико-электрофизиологического течения имеющихся тахиаритмий, появление выраженной брадикардии, АВ-блокады II-III степени, полной блокады ножек пучка Гиса. Оценивались экстракардиальные побочные эффекты пропафенона: неврологические (головное головокружение, расстройство зрения, головные боли,

парестезии, судороги и др.), со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, анорексия, запоры, холестаза и др.), гематологические (лейкопения, геморрагические высыпания и др.), со стороны других органов и систем (артриты, бронхоспазм и др.).

Статистическая обработка данных исследования проводилась с помощью модулей “Анализ данных” и “Мастер диаграмм” табличного редактора Excel, а также программы STATISTICA 10. При описании данных использовалось среднее значение (М) и стандартное отклонение ($M \pm SD$). Качественные показатели представлены в виде абсолютных (n) и относительных (%) частот. Статистическое описание связи между различными параметрами осуществлялось вычислением коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Для сравнения качественных признаков рассчитывался критерий χ^2 . Уровнем статистической значимости принято $p < 0,05$.

Результаты

Среди 65 детей было 35 (53,85%) мальчиков и 30 (46,15%) девочек. Показаниями к назначению ААТ являлись следующие НРС: у 29 (44,61%) детей — предсердные тахикардии, у 13 (20%) — частая желудочковая экстрасистолия (ЖЭС), желудочковая тахикардия (ЖТ), у 13 (20%) — синдром WPW, у 2 (3,08%) детей — пароксизмальная АВ-узловая реципрокная тахикардия (ПАВУРТ), у 8 (12,31%) — другие виды пароксизмальной СВТ (точно не верифицированные). У 20 (30,77%) детей пропафенон был назначен в периоде новорожденности (средний возраст $10,16 \pm 8,08$ дней жизни (д.ж.) (от 1 до 28 д.ж.)) (табл. 1). Средний возраст детей старше 1 мес. на момент начала терапии составил $25,56 \pm 21,48$ мес. (от 1 до 58 мес.). Длительность терапии пропафеноном составила $17,3 \pm 15,16$ мес. (0-66 мес.). У 16 (24,62%) детей имелись ВПС, у большинства — сложные (табл. 2), у 13 из них пропафенон был назначен после радикальной или этапной хирургической коррекции.

Подобранная лечебная доза пропафенона составила $12,72 \pm 3,07$ мг/кг/сут. (от 5 до 15 мг/кг/сут.), при этом 30 (46,15%) детей получали препарат в дозе 15 мг/кг/сут. (табл. 1). Препарат был эффективен у 39 (60%) детей, недостаточно эффективен у 14 (21,54%) детей, неэффективен у 12 (18,46%) детей. Пропafenон был более эффективен у детей с ВПС (81,25% по сравнению с 53,06%, $p = 0,046$) (табл. 3). Не было установлено связи эффективности/неэффективности пропафенона в зависимости от возраста, пола ребенка и вида НРС. Среди 12 детей с отсутствием положительного эффекта от приема пропафенона у 8 детей данный препарат был первым из ААП, у 2 детей имелся ВПС, у 5 детей имелись предсердные тахикардии, у 3 — синдром WPW, у 1 — ПАВУРТ, у 3 — желудочковые НРС.

Таблица 2

Характеристика пациентов с ВПС (n=16)

№	Пол	ВПС	НРС	ЧСС макс. уд./мин	Возраст назначения пропафенона	Доза пропафенона мг/кг/сут.
1	ж	Аномалия Эбштейна.	Синдром WPW, манифестирующий тип. Ортодромная и антидромная ПАВРТ.	250	5 д.ж.	15
2	ж	Аномалия Эбштейна. Критический стеноз клапана ЛА.	Синдром WPW, манифестирующий тип. Ортодромная ПАВРТ.	268	28 д.ж.	15
3	ж	Аномалия Эбштейна. Критический стеноз клапана ЛА.	Синдром WPW, интермиттирующий тип. Ортодромная ПАВРТ. Хроническая очаговая предсердная тахикардия с 1,5 мес.	245	1,5 мес.	15
4	ж	Аномалия Эбштейна. Критический стеноз клапана ЛА. ДМПП. ОАП.	Полифокусная предсердная тахикардия. ТП.	164	1 мес.	15
5	ж	Аномалия Эбштейна. ЧАДЛВ в нижнюю полую вену. КоА.	Пароксизмальная предсердная тахикардия (инцизионная).	230	58 мес.	10
6	ж	ТМА. ДМЖП. ОАП.	Полифокусная предсердная тахикардия. ТП.	300	23 д.ж.	10
7	ж	ТМА. ДМЖП. ОАП.	Полифокусная предсердная тахикардия.	217	17 д.ж.	15
8	ж	ТМА. ОАП.	Постоянно-возвратная очаговая предсердная тахикардия.	294	12 д.ж.	5
9	м	ТМА. ДМПП. КоА. ОАП.	Полифокусная предсердная тахикардия. ТП.	238	1,5 мес.	15
10	м	ТМА.	Постоянно-возвратная очаговая предсердная тахикардия.	250	15 д.ж.	10
11	м	ТМА. КоА.	Пароксизмальная СВТ. Частая НЖЭ.	283	1 мес.	5
12	м	ДОМС от ПЖ.	Постоянно-возвратная очаговая предсердная тахикардия.	208	1 мес.	13
13	м	Критический аортальный стеноз. ОАП. ООО.	Пароксизмальная СВТ.	251	16 д.ж.	10
14	ж	ТАДЛВ. СГЛОС. ДМПП. КоА.	Пароксизмальная СВТ.	260	14 д.ж.	15
15	м	ЕЖ (левый).	Частая полиморфная ЖЭС. Неустойчивая ЖТ.	210	1 д.ж.	15
16	ж	АВК. КоА.	Частая ЖЭС. Неустойчивая ЖТ.	161	8 д.ж.	15

Сокращения: АВК — атриовентрикулярный канал, ДМЖП — дефект межжелудочковой перегородки, ДМПП — дефект межпредсердной перегородки, ДОМС — дополнительное отхождение магистральных сосудов, ЕЖ — единственный желудочек, КоА — коарктация аорты, ЛА — легочная артерия, НЖЭ — наджелудочковая экстрасистолия, ОАП — открытый артериальный проток, СГЛОС — синдром гипоплазии левых отделов сердца, ТМА — транспозиция магистральных артерий, ТП — трепетание предсердий, ЧАДЛВ/ТАДЛВ — частичный/тотальный аномальный дренаж легочных вен, ЧСС — частота сердечных сокращений, ПАВРТ — пароксизмальная атриовентрикулярная реципрокная тахикардия, ПЖ — правый желудочек, ООО — открытое овальное отверстие.

Таблица 3

Эффективность пропафенона в зависимости от НРС и наличия ВПС

НРС	Без ВПС; n=49			ВПС; n=16		
	+	+/-	-	+	+/-	-
Синдром WPW, n	8	1	1	1	0	2
СВТ*, n	5	1	1	3	0	0
Предсердные тахикардии, n	7	9	5	7	1	0
ЖЭС, ЖТ, n	6	2	3	2	0	0
Всего, n (%)	26 (53,06%)	13 (26,53%)	10 (20,41%)	13 (81,25%)	1 (6,25%)	2 (12,5%)

Примечания: (+) — пропафенон эффективен, (+/-) — недостаточно эффективен, (-) — неэффективен; * — в группу недифференцированных СВТ включены 2 случая ПАВУРТ.

По данным ЭКГ (на синусовом ритме, без признаков предвозбуждения желудочков; n=39), на фоне приема пропафенона, по сравнению с исходными параметрами, регистрировалось удлинение PQ-интервала ($142,35 \pm 20,74$ мс по сравнению с $116,21 \pm 18,21$ мс; $p=0,015$), расширение комплекса QRS ($87,15 \pm 23,19$ мс по сравнению с $73,68 \pm 15,34$ мс; $p=0,032$). У 5 (7,69%) детей без ВПС наблюдалось удлинение PQ-интервала

и/или расширение комплекса QRS более чем на 25%, что потребовало коррекции дозы препарата у 3 детей, а в 2 случаях — отмены препарата.

У 1 (1,54%) ребенка наблюдалось появление АВ-блокады I-II степени, полной блокады ножек пучка Гиса. В этом случае пропафенон был назначен доношенному полновесному новорожденному мальчику на 2 д.ж. в связи с зарегистрированными повторными

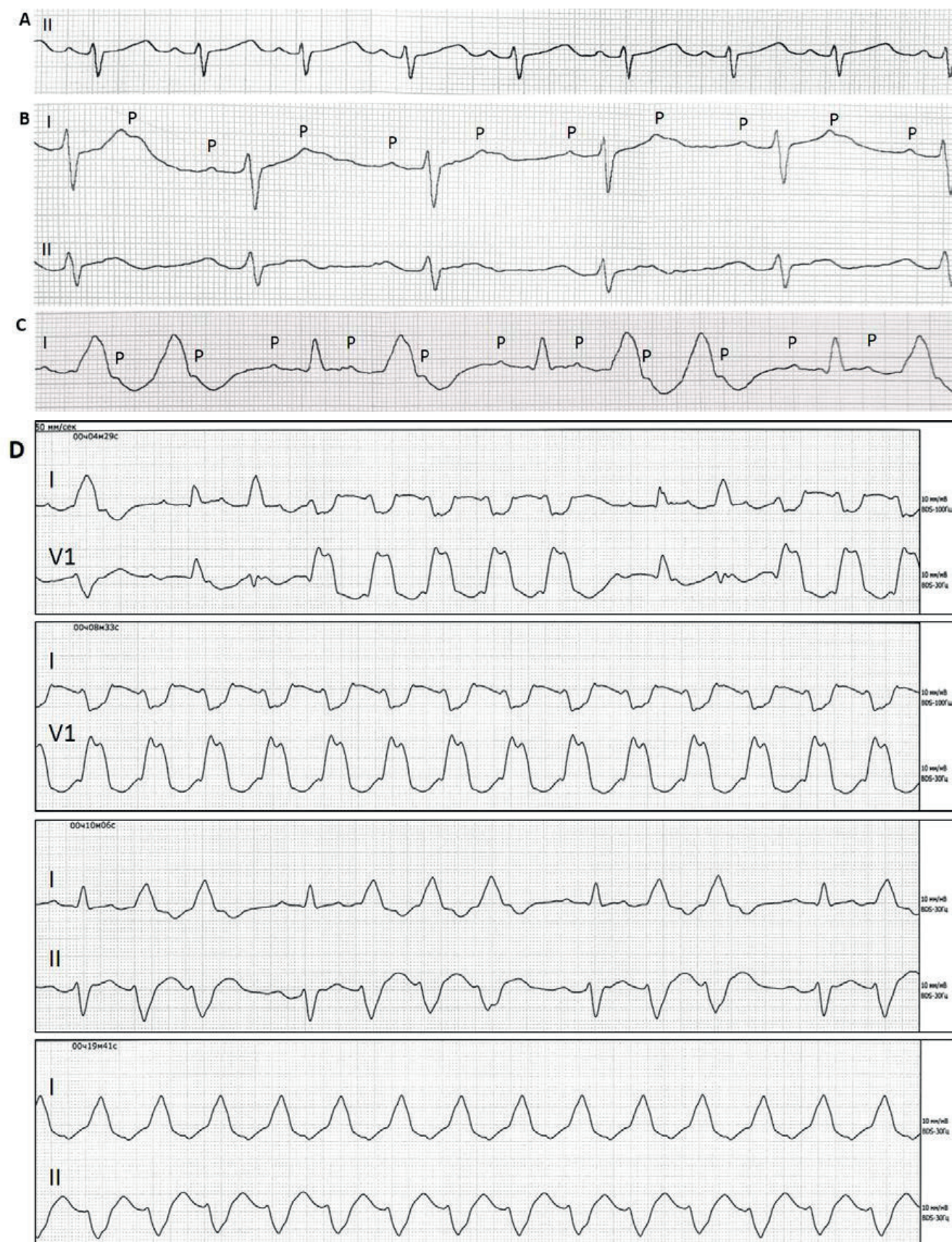




Рис. 1. Фрагменты ЭКГ новорожденного мальчика Т., 50 мм/с. **А** — исходная ЭКГ (1 д.ж.) — синусовый ритм с ЧСС 145 уд./мин; P 60 мс, PQ 100 мс, QRS 55 мс; **В** — ЭКГ на фоне приема пропафенона (8 д.ж.) — ЧСС 90 уд./мин, АВ-блокада 2:1, PP 330 мс, P 100 мс, PQ 180 мс, QRS 80 мс; **С** — АВ-блокада 3:2, 4:3, появление ПБЛНПГ; **Д** — изменение ЭКГ в течение 30 мин — чередование ПБЛНПГ и ПБПНПГ на фоне переменного АВ-проведения 1:1-4:3-5:4-8:7 и т.д.; **Е** — постепенное (в течение 15 ч) восстановление нормального проведения импульса — исчезновение ПБЛНПГ и АВ-блокады I степени.

приступами СВТ, купированными в/в введением 0,3 мл 1% раствора аденозинтрифосфата натрия. У ребенка не было структурных и воспалительных заболеваний сердца, так же как и патологии других органов и систем. Вне приступа СВТ у ребенка регистрировался синусовый ритм с нормальными возрастными частотными характеристиками ритма и длительностью PQ, QRS, QT (рис. 1. А). На 7-ой день приема пропафенона (8 д.ж., доза пропафенона 12 мг/кг/сут. в 3 приема) появилась брадикардия. На ЭКГ зарегистрирована АВ-блокада II степени II типа с последующим присоединением полной блокады левой ножки пучка Гиса (ПБЛНПГ) (рис. 1. В, С), что было расценено как аритмогенное действие пропафенона. Препарат был отменен, произведена эвакуация содержимого желудка. Ребенок был переведен в реанимационное отделение, где находился под клиническим и мониторным наблюдением в течение суток. В течение первого получаса наблюдалось чередование ПБЛНПГ и полной блокады правой ножки пучка Гиса (ПБПНПГ) на фоне сохраняющейся АВ-блокады II степени с переменным АВ-проведением, а также эпизоды восстановления АВ-проведения 1:1

с сохранением АВ-блокады I степени и полной блокады одной из ножек пучка Гиса (рис. 1 D). В дальнейшем наблюдалось постепенное восстановление нормального проведения импульса, уменьшение ширины комплекса QRS и длительности PQ-интервала (рис. 1 E). ЭКГ нормализовалась через сутки после выявленных нарушений. В течение всего времени гемодинамика ребенка оставалась стабильной, интенсивная терапия не потребовалась, проводилось внутривенное капельное введение препаратов калия и магния.

Экстракардиальные побочные эффекты были зарегистрированы у 3 (4,62%) детей: 2 — со стороны ЦНС (нарушение сна, головная боль, агрессивность) и 1 — со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, отказ от еды), что потребовало снижения дозы препарата у 2 детей и отмены препарата у 1 ребенка.

Обсуждение

Проведенное исследование показало, что пропафенон является эффективным антиаритмическим препаратом для лечения суправентрикулярных и желудочковых аритмий у новорожденных и детей

раннего возраста, включая детей с ВПС, с редким возникновением побочных и аритмогенных эффектов при соблюдении правил назначения препарата. Аритмогенное действие пропafenона наблюдалось у 1 (1,54%) ребенка, экстракардиальные побочные эффекты — у 3 (4,62%) детей, не было случаев внезапной сердечной смерти (ВСС). Полученные данные сопоставимы с результатами других исследований, где проаритмии, обусловленные пропafenоном, наблюдались у 1,2-2% детей, ВСС — у 0,6% детей, экстракардиальные побочные эффекты у 4,8% детей [2, 7].

Электрофизиологические эффекты пропafenона проявляются на ЭКГ в виде удлинения интервала PQ, расширения комплекса QRS, при увеличении длительности которых более чем на 25% повышается риск аритмогенного действия препарата [2]. Контроль длительности интервала PQ и ширины комплекса QRS более полезны для коррекции дозировки препарата, чем определение концентрации пропafenона в плазме крови [10]. В проведенном исследовании у 5 (7,69%) детей наблюдалось удлинение PQ-интервала и/или расширение комплекса QRS более чем на 25%, что потребовало снижения дозы пропafenона у 3 детей и отмены препарата у 2 детей. У 1 (1,54%) ребенка на фоне приема пропafenона в дозе 12 мг/кг/сут. наблюдалось появление АВ-блокады I-II степени, полной блокады ножек пучка Гиса, что было расценено как аритмогенное действие пропafenона. Настолько выраженные нарушения проведения импульса редко встречаются у пациентов, получающих стандартные дозы пропafenона, но описаны при приеме токсических доз препарата, например, при попытке суицида [11, 12]. В этих случаях в сочетании со стандартными методами реанимации хороший эффект показала терапия бикарбонатом натрия, который уменьшает блокаду натриевых каналов путем конкурентного вытеснения пропafenона, а также из-за снижения сродства пропafenона к натриевым каналам при повышении уровня pH [11-13].

К более частым аритмогенным эффектам пропafenона относят ухудшение клинко-электрофизиологического течения СBT и появление желудочковых аритмий. Нельзя исключить, что в ряде случаев возможна гипердиагностика желудочковых аритмий на фоне значительного расширения комплекса QRS за счет внутрижелудочковых блокад. Например, предсердную тахикардию с АВ-блокадой I степени, когда зубец Р скрывается в зубце Т, с широкими комплексами QRS затруднительно отличить от ЖТ. В описанном случае аритмогенного действия пропafenона у новорожденного мальчика имелись длительные эпизоды “тахикардии с широкими комплексами QRS”, но чередование полной блокады правой и левой ножек пучка Гиса, динамика ЭКГ-феноменов от начала воз-

никновения нарушений проведения импульса до их полного исчезновения, гемодинамическая стабильность состояния, позволили исключить желудочковую тахикардию.

Побочные и аритмогенные эффекты пропafenона обычно дозозависимые, но в ряде случаев могут быть обусловлены дополнительными факторами. Пик концентрации пропafenона в плазме крови достигается через 2-3 ч после приема препарата. Период полувыведения пропafenона обычно составляет от 2 до 12 ч [5]. Пропafenон практически полностью метаболизируется в печени через систему цитохрома Р 450. Описано более 10 метаболитов пропafenона, но наибольшую активность имеют 5-гидроксипропafenон и N-депропилпропafenон. Имеется 2 фенотипа людей, различающиеся по интенсивности гидроксирования пропafenона, что определяется генетически детерминированной активностью цитохрома и зависит от ряда факторов, в т.ч. от этнической принадлежности. 90-95% людей относятся к “быстрым” или “интенсивным” метаболитаторам пропafenона, остальные — к “медленным” метаболитаторам. Аритмогенное действие пропafenона возможно при любом фенотипе, однако у “медленных” метаболитаторов период полувыведения пропafenона составляет 12-32 ч, что приводит к повышению концентрации препарата в крови даже при стандартных дозах и обуславливает больший риск побочных и аритмогенных эффектов. Возможно, что наблюдаемый нами новорожденный мальчик с проаритмией являлся “медленным” метаболитатором пропafenона, что и обусловило аритмогенный эффект препарата.

В литературе до сих пор обсуждается вопрос о допустимости использования препаратов I класса у пациентов с органическими заболеваниями сердца. Исследования CAST I и CAST II (1989, 1991гг) показали, что у пациентов с постинфарктной сердечной недостаточностью (ФВ <40%) и ЖЭС на фоне эффективной антиаритмической терапии препаратами I С класса (энкаинид, флекаинид, морицизин) увеличивалась общая смертность и частота ВСС, что было связано с аритмогенным влиянием препаратов и послужило основой для рекомендаций по ограничению использования препаратов I С класса у пациентов с заболеваниями сердца [14, 15]. Полученные в последующих экспериментальных и клинических исследованиях данные свидетельствуют о том, что именно ишемия и низкая фракция выброса, а не наличие структурных заболеваний сердца как таковых, увеличивает риск проаритмий и ВСС при использовании препаратов I С класса, что делает возможным назначение данных препаратов у пациентов с ВПС и неишемическими кардиомиопатиями с сохраненной сократительной функцией миокарда [8, 9]. Наше исследование продемонстрировало, что наличие ВПС

у ребенка, получающего пропафенон, не увеличивает риск побочных и аритмогенных эффектов, а эффективность терапии оказалась даже выше, чем у детей без ВПС.

Заключение

1. Пропафенон является эффективным антиаритмическим препаратом у новорожденных и детей раннего возраста с суправентрикулярными и желудочковыми НРС, в т.ч. у детей с ВПС.

2. При назначении пропафенона необходимо клиническое наблюдение и строгий электрокардиографический контроль для оценки эффективности

препарата и отслеживания возможных побочных и аритмогенных эффектов, которые наблюдались у 6% детей и не были связаны с наличием ВПС.

3. Детям рекомендуется назначать пропафенон в стационарных условиях с последующим амбулаторным наблюдением в течение всего времени приема препарата. При подборе эффективной и безопасной дозы пропафенона следует иметь в виду возможные индивидуальные особенности метаболизма препарата.

Отношения и деятельность: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Revishvili ASH, Boitsov SA, Davtyan KV, et al. Recommendations for the use of electrophysiological study, catheter ablation and implantable antiarrhythmic devices. Moscow, 2017, 701 p. (In Russ.) Ревишвили А.Ш., Бойцов С.А., Давтян К.В. и др. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств. Москва, 2017, 701 с. ISBN: 978-5-9500922-0-6.
2. Brugada J, Blom N, Sarquella-Brugada G, et al. Pharmacological and non-pharmacological therapy for arrhythmias in the pediatric population: EHRA and AEPC-Arrhythmia Working group joint consensus statement. Europace. 2013;15(9):1337-82. doi:10.1093/europace/eut082.
3. Philip Saul J, Kanter RJ, Abrams D, et al. PACES/HRS expert consensus statement on the use of catheter ablation in children and patients with congenital heart disease. Heart Rhythm. 2016;13(6):e251-89. doi:10.1016/j.hrthm.2016.02.009.
4. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation "Ventricular tachycardia in children", 2016. (In Russ.) Клинические рекомендации МЗ РФ "Желудочковая тахикардия у детей", 2016.
5. Marenich A. V. Propafenone in treating cardiac arrhythmias. Russian Journal of Cardiology. 2001;(2):62-7. (In Russ.) Маренич А.В. Пропафенон в лечении сердечных аритмий. Российский кардиологический журнал. 2001;(2):62-7. doi:10.15829/1560-4071-2001-2-62-67.
6. Tatarsky B. A. Protective effect of propafenone in paroxysmal reciprocal atrioventricular tachycardia. Russian Journal of Cardiology. 2004;(1):45-53. (In Russ.) Татарский Б.А. Протекторный эффект пропафенона при пароксизмальных реципрокных атриовентрикулярных тахикардиях. Российский кардиологический журнал. 2004;(1):45-53. doi:10.15829/1560-4071-2004-1-45-53.
7. Janousek J, Paul T. Safety of oral propafenone in the treatment of arrhythmias in infants and children (European retrospective multicenter study). Working Group on Pediatric Arrhythmias and Electrophysiology of the Association of European Pediatric Cardiologists. Am J Cardiol. 1998;81:1121-4. doi:10.1016/s0002-9149(98)00142-8.
8. Cunningham T, Uzun O, Morris R, et al. The Safety and Effectiveness of Flecainide in Children in the Current Era. Pediatr Cardiol. 2017;38(8):1633-8. doi:10.1007/s00246-017-1707-5.
9. Hyman MC, Mustin D, Supple G, et al. Class IC antiarrhythmic drugs for suspected premature ventricular contraction-induced cardiomyopathy. Heart Rhythm. 2018;15(2):159-63. doi:10.1016/j.hrthm.2017.12.018.
10. Janousek J, Paul T, Reimer A, Kallfelz HC. Usefulness of propafenone for supraventricular arrhythmias in infants and children. Am J Cardiol. 1993;72(3):294-300. doi:10.1016/0002-9149(93)90675-3.
11. Yeung A, Shanks D, Parwana H, Gin K. Acute propafenone toxicity after two exposures at standard dosing. Can J Cardiol. 2010;26(6):209-10. doi:10.1016/s0828-282x(10)70402-5.
12. Avci A, Yilmaz A, Celik M, Demir K, et al. Successful treatment of suicide attempt by megadose of propafenone and captopril. Cardiovasc Toxicol. 2013;13(3):230-3. doi:10.1007/s12012-013-9201-7.
13. Brucoleri RE, Burns MM. A Literature Review of the Use of Sodium Bicarbonate for the Treatment of QRS Widening. J Med Toxicol. 2016;12(1):121-9. doi:10.1007/s13181-015-0483-y.
14. Ruskin JN. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST). N Engl J Med. 1989;321:386-8. doi:10.1056/NEJM198908103210608.
15. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The cardiac arrhythmia suppression trial. N Engl J Med. 1991;324:781-8. doi:10.1056/NEJM199103213241201.