

Т.В.Тавровская, Н.С.Фицева, А.В.Тимофеев, В.П.Третьяков

КАРДИОВЕРСИЯ ХИНИДИНОМ ПРИ НЕДАВНО РАЗВИВШЕЙСЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

МУЗ «Городская больница № 1», Алтайский Государственный Медицинский Университет, Барнаул

С целью изучения эффективности и безопасности применения хинидина для кардиоверсии у пациентов с недавно развившейся фибрилляцией предсердий обследовано 39 больных (средний возраст $55,9 \pm 7,7$ лет), госпитализированных в экстренное кардиологическое отделение.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, синусовый ритм, кардиоверсия, хинидин, плацебо, аритмогенный эффект, побочные реакции

To study the effectiveness and safety of use of Quinidine for cardioversion of patients with recent atrial fibrillation, 39 patients aged 55.9 ± 7.7 years admitted to emergency cardiological department are examined.

Key words: atrial fibrillation, sinus rhythm, cardioversion, Quinidine, placebo, arrhythmogenic effect, adverse effects.

Восстановление синусового ритма является одной из главных задач ведения пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), а максимальная эффективность и безопасность используемого антиаритмического средства - необходимым условием лечения. Особенностью течения недавно развившейся (менее 2-7 дней) ФП является высокая частота спонтанного восстановления ритма (более 50%) в первые 12-24 часов наблюдения [11]. Поэтому, чтобы оказаться лучше плацебо, используемый антиаритмик должен действовать быстро [22]. При этом пероральный путь введения предпочтительнее инфузионного как из-за удобства использования, так и в связи с возможностью купирования очередных рецидивов аритмии самим пациентом по принципу «таблетки в кармане».

В России из пероральных форм антиаритмических препаратов, используемых для кардиоверсии при давности аритмии менее 7 дней, для которых эффективность и относительная безопасность доказана в плацебо-контролируемых исследованиях, доступны только пропafenон, кордарон и хинидин. Эффективность пропafenона в однократной дозе 600 мг составляет около 80% к 6-8 часу от приема препарата со средним временем восстановления синусового ритма - 3 часа [11], а эффективность кордарона при пероральном приеме доказана только для одного режима дозирования - 30 мг/кг однократно с 52% эффективностью к 8 часу наблюдения [21]. Хинидин также считается эффективным как при недавно развившейся аритмии, так и при давности аритмии более 7 дней [17].

Каждый из указанных препаратов имеет ограничения для использования: пропafenон как препарат выбора предпочтителен у пациентов с идиопатической ФП, артериальной гипертензией и противопоказан при известных нарушениях внутрижелудочковой проводимости, синоатриальных или АВ блокадах, нормо-брадиаритмии, сердечной недостаточности, выраженной гипертрофии левого желудочка [1]. Амiodарон рекомендуется использовать как препарат первой линии у стабильных пациентов с частыми рецидивами ФП без патологии щитовидной железы и без нарушений проводимости, которым в последующем планируется его дли-

тельное назначение с целью профилактики пароксизмов ФП [19]. Хинидин с учетом противопоказаний может быть назначен только 60% пациентов с ФП [4], а после известного мета-анализа, показавшего неблагоприятный эффект хинидина на выживаемость в сравнении с плацебо [14], подвергается критике его использование не только с целью профилактики пароксизмов, но и с целью кардиоверсии [24].

Выбор антиаритмического препарата во многом зависит от особенностей течения аритмии у конкретного пациента. Вероятность развития побочных реакций на любой используемый антиаритмик повышается у пациентов с нестабильной гемодинамикой, структурными изменениями сердца, сердечной недостаточностью, тяжелыми сопутствующими заболеваниями, а также - при первом приеме препарата.

Хотя в последние годы предпочтения исследователей и практических врачей смещаются в сторону большего использования препаратов IC и III класса по классификации V. Williams [26], по нашим ретроспективным наблюдениям купирование пароксизмов ФП хинидином представляется не менее эффективным и не более опасным [6]. В связи с этим, нами поставлена цель проспективно изучить эффективность и безопасность хинидина, назначенного для кардиоверсии пациентам с недавно развившейся ФП.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящее проспективное исследование последовательно отобрано 39 пациентов, госпитализированных в экстренное кардиологическое отделение в связи с недавно развившейся ФП. Отбор больных проводился по мере их поступления в стационар. При включении пациентов учитывалось мнение лечащего врача о предпочтительности использования того или иного антиаритмического препарата для восстановления синусового ритма. В исследование не включались: больные с нестабильной гемодинамикой, требующей экстренной электрической кардиоверсии; пациенты с застойной сердечной недостаточностью; острым коронарным синдромом; стенокардией 3 или 4 функционального класса; получающие поддерживающую антиаритмическую те-

рапию препаратами I или III класса, а также - с ФП, развившейся на фоне злоупотребления алкоголем.

Использовались таблетки хинидина в оболочке с замедленным высвобождением, содержащие 250 мг хинидина бисульфата, соответствующего 200 мг хинидина сульфата («Кинидин-дурулес» производства компании «AstraZeneca»). Хинидин назначался перорально: первая доза - 2 таблетки, затем при сохранении аритмии - по 1 таблетке каждые 8 часов. Только 3 пациента с исходной нормо-брадиаритмией получали хинидин без препаратов, замедляющих атриовентрикулярное (АВ) проведение, 33 больных вместе с хинидином получали бета-блокатор (преимущественно - анаприлин в дозе 30-120 мг/сутки), 3 - верапамил в дозе 120-160 мг/сутки. Сердечные гликозиды (строфантин, дигоксин) на догоспитальном этапе введены 6 пациентам, в стационаре только одна пациентка в комбинации с хинидином и верапамилом получала целанид. Всем пациентам хинидин назначался на фоне приема препаратов калия и магния в виде внутривенного введения хлорида калия и сульфата магния в изотоническом растворе глюкозы.

С целью гипокоагуляции всем пациентам при поступлении назначался нефракционированный гепарин подкожно, а одному больному с длительностью аритмии более 48 часов кардиоверсия проводилась на фоне приема варфарина после исключения высокого риска тромбоэмболий по данным чреспищеводной эхокардиографии (ЭхоКГ). Всем пациентам проведено суточное мониторирование ЭКГ (СМ-ЭКГ) на холтеровской системе «Валента», которое начиналось перед приемом первой дозы хинидина и оценивалось одним врачом, имеющим специализацию по СМ ЭКГ и 4-летний опыт анализа длительных записей ЭКГ. С целью выявления возможных клинических побочных эффектов хинидина проводился целенаправленный устный опрос пациентов.

Оценивались:

1. Клинические и ЭхоКГ параметры (пол, возраст, индекс массы тела, анамнез ФП, частота рецидивов в прошлом и используемые ранее способы кардиоверсии, сопутствующие сердечно-сосудистые болезни, функция щитовидной железы, анамнез курения и употребления алкоголя, продолжительность аритмии к моменту назначения хинидина, диаметр левого предсердия, фракция выброса по Тейхольцу, наличие структурных изменений сердца).
2. Эффективность кардиоверсии через 8, 24 и 48 часов от приема первой дозы хинидина, в том числе при впервые выявленной аритмии; продолжительность аритмии от момента назначения хинидина до восстановления синусового ритма; наличие рецидивов ФП за время госпитализации.
3. Характер восстановления ритма; наличие жизнеугрожающих аритмий (желудочковая тахикардия, трепетание

предсердий с проведением 1:1, паузы продолжительностью 3 и более секунды; атриовентрикулярная блокада 2 степени); продолжительность интервалов ЭКГ (PQ, QRS, QT), измеренная в отведении CM5 на минимальной ЧСС синусового ритма; клинические побочные явления.

4. Эффективность хинидина и частота серьезных побочных эффектов в сравнении с литературными данными.

Статистический анализ проведен с использованием программы Statistica 6. Данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения ($M \pm SD$) при нормальном распределении и как медиана и межквартильный размах (Me [25; 75]) - при отсутствии нормального распределения вариационных рядов, а также как минимальное и максимальное значение (min-max). При сравнении полученных результатов с литературными данными использованы критерий χ^2 и двусторонний точный критерий Фишера (статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$).

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика пациентов представлена в табл. 1. Сочетание хронической ИБС (постинфарктный кардиосклероз, стенокардия 1-2 функционального класса) и гипертонической болезни было у 4 человек; ревматизм с незначимым митральным стенозом - у 1 пациентки; склеротический аортальный стеноз - у 1 пациента; сахарный диабет 2 типа - у 2 больных; функция щитовидной железы оценена у 30 человек, у 4 из них выявлен субклинический гипотиреоз (повышен тиреотропный гормон, нормальный свободный T_4), у 1 - субклинический гипертиреоз (снижен тиреотропный гормон, нормальный свободный T_4).

Анамнез ФП у пациентов с рецидивирующей аритмией колебался от 1 месяца до 28 лет, у большинства из них предыдущие пароксизмы были редкими, длились менее суток, у 16 - прекращались спонтанно или при использовании препаратов, замедляющих атриовентри-

Таблица 1.

Клиническая характеристика пациентов

Возраст, лет ($M \pm SD$; min-max)	55,9 \pm 7,7; 38-80
Мужчины (%)	51
Индекс массы тела, кг/м ² ($M \pm SD$; min-max)	27,6 \pm 4,0; 19,5-37,3
Курильщики (%)	21
Употребление алкоголя от 1 до 7 доз ¹ в неделю (%) ²	59
Гипертоническая болезнь 1-3 степени (%)	64
Хроническая ИБС (%)	13
Без болезней сердца (%)	33
Впервые выявленная аритмия (%)	28
Анамнез аритмии, лет (Me [25;75])	3,5 [1,5; 7,0]
Хинидин в сочетании с бета-блокатором (%)	85
Длительность аритмии до назначения хинидина, часы ($M \pm SD$; min-max)	24,0 \pm 12,3; 8,5-71
Давность аритмии не менее 24 часов (%)	56
Время от назначения хинидина до восстановления синусового ритма, часы (Me [25;75])	5 [2,2; 15,3]

где, ¹ - 1 доза - 12 мл 96% алкоголя; ² - соответственно критериям, рекомендованным McNamara et al.[19].

кулярное проведение (анаприлин, верапамил). Ежедневные рецидивы ФП были у 4 пациентов, ежемесячные - у 6, с частотой 1 раз в 2-3 месяца - у 3, 2-3 раза в год - у 9, 1 раз в год - у 5 и 1 раз в несколько лет - у 2 больных. Продолжительности приступов аритмии в прошлом (соответственно критериям, рекомендованным McNamara et al. [19]) составляла менее 5 минут у 3 больных, от 5 минут до 6 часов - у 6, от 6 до 24 часов - у 14, от 24 до 48 часов - у 3, от 48 часов до 7 дней - у 8 и от 7 дней до 3 месяцев - у 4 пациентов. У 5 пациентов продолжительность приступов была как менее, так и более 24 часов.

Хинидин раньше использовался - у 11 пациентов, у 9 больных применялись другие способы кардиоверсии (новокаиномид, кордарон, электрическая кардиоверсия). Показатели трансторакальной ЭхоКГ оценены у 38 пациентов. Диаметр левого предсердия составил, $39,4 \pm 4,1$ мм, фракция выброса по Тейхольцу $63,3 \pm 10,5\%$, толщина межжелудочковой перегородки - $10,6 \pm 1,4$ мм, толщина задней стенки левого желудочка - $11,0 \pm 1,2$ мм. У 12 больных отмечалось умеренное снижение систолической функции левого желудочка (фракция выброса от 42 до 59%).

Восстановление синусового ритма произошло у всех пациентов в сроки от 15 минут до 5 суток от приема первой дозы хинидина. В первые 8 часов синусовый ритм восстановлен у 29 больных (74%), в том числе - у всех с впервые выявленной аритмией, через 24 часа - у 32 (82%), к концу 2 суток - у 37 человек (95%).

Рецидивы ФП за время госпитализации (длительность пребывания в стационаре - 7 [3; 9] дней) отмечены у 3 больных (все - женщины), у 2 из них ритм вновь восстановлен хинидином, у 1 - попытки восстановления ритма прекращены. Невыраженные желудочно-кишечные расстройства отмечены у 6 больных (15%), все - женщины: у 4 - тошнота, у 2 - однократно жидкий стул. У одной пациентки на фоне приема хинидина отмечалось снижение систолического АД до 90 мм рт.ст., сопровождающееся умеренным головокружением.

При анализе СМ-ЭКГ у 5 пациентов (13%) исходно регистрировалось трепетание или трепетание-фибрилляция предсердий, у 2 из них оно перед восстановлением ритма трансформировалось в ФП. Среди 33 лиц, у кого восстановление синусового ритма зарегистрировано при СМ-ЭКГ, у 8 (24%) -

перед его восстановлением произошла трансформация фибрилляции в трепетание предсердий (рис. 1, 2); у 5 (15%) пациентов восстановление синусового ритма произошло через паузу продолжительностью 2 секунды и



Рис. 1. ЭКГ пациентки Л., 61 года. Перед восстановлением синусового ритма - трансформация фибрилляции в трепетание предсердий с проведением 2:1.



Рис. 2. ЭКГ пациента П., 46 лет. Несогласованное трепетание предсердий, в которое трансформировалась фибрилляция предсердий за 2 минуты до восстановления синусового ритма.



Рис. 3. ЭКГ пациентки Г., 56 лет. При восстановлении синусового ритма - бессимптомная пауза 2864 мс.



Рис. 4. ЭКГ пациентки М., 62 лет. При восстановлении синусового ритма - бессимптомная пауза 2888 мс.

более, максимальная - 2,9 секунды (рис. 3, 4). Паузы более 3 секунд (максимальная - 3,2 сек) зарегистрированы только на фоне ФП у одной пациентки (рис. 5). На синусовом ритме у 1 пациента выявлены паузы не менее 2 сек (максимальная - 2,2 сек), обусловленные блоктированной предсердной экстрасистолией. У одного больного после восстановления синусового ритма зарегистрирован эпизод нерегулярного желудочкового ритма из 4 комплексов QRS-T (рис. 6). У одной пациентки через 14 минут после восстановления ритма зарегистрирован эпизод бессимптомной мономорфной желудочковой тахикардии из 6 QRS-T (рис. 7). Все указанные нарушения ритма были бессимптомными. АВ блокада 2 степени, трепетание предсердий с проведением 1:1 не зарегистрированы ни у одного пациента.

Продолжительность интервалов ЭКГ составила: интервал PQ - 172 ± 25 (110-220) мс, комплекс QRS - 90 ± 15 (60-150) мс, интервал QT_c (QT/RR^{1/2}) - 430 ± 30 (380-500) мс. Максимальный QT_c составил 500 мс и зарегистрирован у 2 больных - пациентки с незначимым ревматическим митральным стенозом и у 80-летнего мужчины с аортальным стенозом и исходной хронической блокадой левой ножки пучка Гиса с QRS продолжительностью 150 мсек.

При оценке эффективности к 8 часу от назначения препарата, хинидин в нашем исследовании оказался эффективнее перорального приема кордарона в однократной дозе 30 мг/кг: количество пациентов с восстановленным ритмом составило: 29 из 39 - в нашем исследовании против 16 из 31 - в исследовании К.Рейхкуринен et al. [21] ($\chi^2 = 3,89$; $p = 0,0485$), а через 24 часа их эффективность оказалась сопоставимой - 32 из 39 против 27 из 31 соответственно (двусторонний точный критерий Фишера: $p = 0,74$).

При сравнении полученных результатов с исследованием А.Захара и соавт. [2], изучавших частоту кардиальных побочных эффектов пропafenона в однократной пероральной дозе 600 мг, хинидин не вызвал ни одного клинически значимого нарушения в сравнении с пропafenоном, который у 11 пациентов (13%) вызывал такие кардиальные осложнения как гипотонию, появление трепетания предсердий с проведением 1:1, узловой ритм, АВ блокаду II степени, арест синусового узла с паузой более 3000 мс (максимальная пауза - 6871 мс), причем у 5 (6%) больных эти осложнения оказались гемодинамически значимыми (сопровождались головокружением, резкой слабостью, у одного из них - синкопальным состоянием). Однако, при сравнении общего количества пациентов с такими кардиальными

побочными эффектами как любые паузы продолжительностью 3 и более секунды, АВ блокада II степени, гемодинамически значимая гипотония, трепетание 1:1, желудочковая тахикардия (у 2 из 39 в нашем исследовании против 11 из 85 в исследовании А.Захара и соавт.) статистически значимых различий не выявлено (двусторонний точный критерий Фишера: $p = 0,23$).

По количеству внекардиальных побочных эффектов (желудочно-кишечных расстройств) хинидин в нашем исследовании оказался сопоставимым с кордароном в исследовании К.Рейхкуринен et al. [21], в котором диарея была отмечена у 3 пациентов (двусторонний точный критерий Фишера: $p = 0,72$).

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Оценивать эффективность фармакологической кардиоверсии необходимо с учетом клинического состояния пациентов, длительности пароксизма аритмии, ре-



Рис. 5. ЭКГ пациентки К., 64 лет. Паузы 2132 и 3180 мс на фоне фибрилляции предсердий во время ночного сна.



Рис. 6. ЭКГ пациента С., 47 лет. После утреннего пробуждения - ускоренный желудочковый ритм 80-110 уд/мин.



Рис. 7. ЭКГ пациентки Л., 59 лет. Желудочковая тахикардия около 200 уд/мин.

жима назначения препарата и временного интервала между его введением и оценкой эффективности.

Хинидин является старейшим антиаритмиком IA класса. Он считается более эффективным при устойчивых формах аритмии: в исследовании A. Borgeat et al. [9] его эффективность при пероральном приеме в суточной дозе 1,2 грамма при длительности аритмии менее 10 дней была сопоставима, а при длительности аритмии более 10 дней - лучше внутривенного флекаинида, а по данным J. Valencia Martin et al. [25] при средней длительности аритмии около 25 недель хинидин не уступал электрической кардиоверсии. В целом считается, что хотя хинидин эффективен при недавно развившейся и устойчивой аритмии, данных о его большей эффективности в сравнении с другими антиаритмиками недостаточно [18].

Проведенное нами исследование выявило достаточно высокую эффективность пролонгированной формы хинидина в восстановлении синусового ритма у пациентов с недавно развившейся ФП, хотя из-за высокой частоты спонтанного восстановления ритма при длительности аритмии менее 48 часов сложно судить об его эффективности при отсутствии группы плацебо. Так, в исследовании A. Сарусси et al. [12] эффективность хинидина к 6 часу наблюдения была сопоставимой как с пероральным пропafenоном, так и с плацебо. Считается, что предиктором спонтанного восстановления ритма является длительность аритмии менее 1 суток [15]. В нашем исследовании средняя длительность аритмии составила 24 часа, когда вероятность спонтанного восстановления ритма уже существенно снижается. В связи с этим, эффективность хинидина в первые 8, 24 и 48 часов наблюдения в сравнении с частотой спонтанного восстановления ритма у пациентов с ФП давностью менее 7 дней, оцененной при анализе 14 плацебо-контролируемых исследований [22], выглядит вполне убедительной: 74, 82 и 95% в нашем исследовании против 39, 58 и 67% в указанном обзоре.

Выбирая режим дозирования хинидина, мы исходили из соображений не превышать среднюю суточную дозу (750-1500 мг), рекомендованную руководствами по ведению пациентов с ФП для купирования аритмии [3, 4, 17], но назначали его не через 12 часов, как рекомендуется использовать эту форму хинидина для профилактики пароксизмов, а через 8 часов, что считается допустимым при назначении его с целью купирования аритмии [5].

Эффективность пероральной формы амиодарона, превышающая плацебо, доказана только для одного режима дозирования - 30 мг/кг однократно, и именно на основании исследования K. Reuhkurinen et al. [21] этот способ восстановления ритма широко рекомендуется международными руководствами как эффективный и безопасный при недавно развившейся ФП. В нашем исследовании и в указанной работе длительность аритмии к моменту назначения препарата и временной интервал между его приемом и оценкой эффективности были сопоставимыми, при этом хинидин оказался эффективнее амиодарона.

Хинидин может замедлять синоатриальное, АВ и внутрижелудочковое проведение и вызывает синко-

пальные состояния у 0,5-2,0% пациентов, наиболее часто являющиеся результатом длинного QT и как его следствие - появлением спонтанно купирующихся эпизодов желудочковой тахикардии torsades de pointes. При этом синкопальные состояния не связаны с плазменной концентрацией хинидина и продолжительностью его приема, хотя большинство эпизодов развивается в первые 2-4 дня лечения и обычно возникает после конверсии ФП в синусовый ритм на фоне относительной брадикардии. Характерным ЭКГ признаком пируэтной тахикардии является удлинение QT более 500 мс, причем оно может отмечаться не во всех желудочковых циклах, а только в том QRS, который непосредственно предшествует torsades de pointes. Наиболее часто torsades de pointes начинается после характерного длинного-короткого RR-интервала (рис. 8), реже она возникает после короткого R-R в желудочковом куплете и

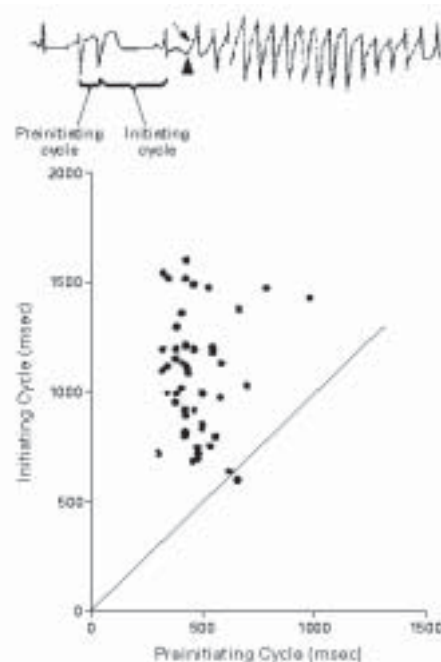


Рис. 8. Типичная короткая-длинная-короткая последовательность RR-интервалов, предшествующих началу желудочковой тахикардии torsades de pointes. Верхняя панель - электрокардиограмма с типичным примером изменений длины цикла перед началом полиморфной желудочковой тахикардии. Преждевременное сокращение сопровождается соответствующей компенсаторной паузой (вводный цикл). Следующее за компенсаторной паузой синусовое сокращение характеризуется значимым удлинением интервала QT с развитием torsades de pointes (верхняя стрелка), начинающейся после инвертированного зубца T (нижняя стрелка). Этот признак может иметь большую значимость для постановки диагноза torsades de pointes, чем типичные «пики скручивания» этой веретенообразной аритмии. Нижняя панель показывает отношение между продолжительностью вводного длинного и инициирующего тахикардию короткого цикла у 12 пациентов с 47 эпизодами torsades de pointes, для каждого из которых было зафиксировано полное начало каждого эпизода [18].

в этом случае ее появлению не предшествует пауза или брадикардия [10].

Известные проаритмогенные эффекты хинидина, а также более высокий уровень общей смертности в группе хинидина в сравнении с плацебо, выявленный в мета-анализе S.E. Coplen et al. [14], привел к существенному ограничению его использования. Следует учесть, что этот мета-анализ был проведен по 6 рандомизированным исследованиям, проведенным между 1970 и 1984 годами, в которых, во-первых, хинидин назначался не с целью купирования, а с целью профилактики рецидивов ФП; во-вторых, в эти исследования было включено значительное количество больных с ревматическими пороками (52%) и получающих дигоксин, а клиническое описание пациентов было неполным; в-третьих, группы плацебо и хинидина не различались по количеству смертей от сердечно-сосудистых причин [18]. Вряд ли можно переносить результаты указанного мета-анализа на тех пациентов, которым хинидин назначается со строгим учетом противопоказаний к его применению. Так, по данным исследования PAFAC [16], где оценивалась эффективность и безопасность профилактического приема хинидина в комбинации с верапамилом в сравнении с соталолом и плацебо, безопасность хинидина (смерть, случаи успешной реанимации, синкопальные состояния, фибрилляция желудочков, желудочковая тахикардия) была сопоставима с соталолом, причем случаи *torsades de pointes* в этом исследовании были зарегистрированы только в группе соталолола, который (в отличие от хинидина) широко рекомендуется для использования всеми современными зарубежными и отечественными руководствами для профилактики пароксизмов ФП.

В нашем исследовании не зарегистрировано ни одного эпизода *torsades de pointes* и вообще - ни одного клинически значимого побочного эффекта хинидина. Возможно, это связано с тем, что суточная доза хинидина не превышала 800 мг/сутки (62% он был назначен только однократно в дозе 400 мг), всем пациентам предварительно вводились препараты калия и магния и большинство вместе с хинидином получали бета-блокатор и не получали сердечных гликозидов, которые при исходной гипокалиемии и гипомагниемии могут провоцировать *torsades de pointes* [18]. Что касается клинической характеристики пациентов, то у большинства больных (69%) систолическая функция левого желудочка была нормальной, ни один не имел выраженной гипертрофии стенок левого желудочка и только у 2 были явные структурные изменения сердца: 51-летний пациент с хронической плоскостной постинфарктной аневризмой и мужчина 80 лет со склеротическим аортальным стенозом и блокадой левой ножки пучка Гиса, который отказался от проведения электрической кардиоверсии, а лечащий врач посчитал использование другого антиаритмического препарата еще более опасным, чем хинидина, из-за регистрируемой в течение многих лет синусовой брадикардии 40 уд/минуту при отсутствии явных признаков синдрома слабости синусового узла.

Только у одной пациентки с впервые зарегистрированной ФП и выявленной впоследствии сниженной систолической функцией левого желудочка (фракция выброса 42%) после восстановления синусового ритма

выявлен эпизод бессимптомной неустойчивой мономорфной желудочковой тахикардии из 6 QRS. Если подходить к оценке проаритмогенных эффектов антиаритмических препаратов так же, как это делалось в исследовании PAFAC, где серьезным неблагоприятным эффектом считалась та желудочковая тахикардия, которая состояла из более чем 10 QRS, то выявленный нами эпизод вполне можно не учитывать как «опасный».

Сравнивая проаритмогенные эффекты хинидина и пропафенона, следует отметить, что из серьезных побочных эффектов пропафенона зарубежные авторы описывают только трепетание предсердий с АВ проведением 1:1, которое развивается у 0,5% лиц и именно он рекомендуется как препарат первой линии для восстановления ритма при недавно развившейся ФП [11]. Несмотря на многочисленные литературные данные о безопасности купирования ФП пропафеноном, в привычной врачебной практике, когда он используется впервые у тех, кому ранее не проводилось обследование для исключения нарушений синоатриальной и АВ проводимости, он представляется нам более опасным, чем хинидин. Так, при ретроспективном анализе 75 случаев назначения пропафенона в 11% случаев нами зарегистрирована клинически значимая брадикардия с частотой сердечных сокращений 20–40 уд/мин (синусовая брадикардия, синоаурикулярная блокада 2 степени, отказ синусового узла), продолжительностью от 30 минут до 10 часов, потребовавшая мониторингового наблюдения и дополнительного лечения [8]. Аналогичные неблагоприятные эффекты пропафенона описаны А.Захар с соавт. [2], после чего авторы сделали вывод, что при первом назначении пропафенона с целью купирования ФП необходимо проводить суточное мониторирование ЭКГ и АД в связи с опасностью возникновения его проаритмогенного и гипотензивного эффектов. С нашей точки зрения, описываемая в литературе низкая частота побочных эффектов пропафенона объясняется тщательным предварительным отбором пациентов, а в повседневной врачебной практике оказывается, что с учетом противопоказаний он может быть назначен только 70% больных с пароксизмами ФП [7].

Желудочно-кишечные расстройства, выявляемые у 20–50% пациентов, принимающих хинидин [10, 18], в нашем исследовании зарегистрированы у 15%, были невыраженными и их количество статистически не отличалось от аналогичных эффектов амиодарона в исследовании K. Peuhkurinen et al. [21].

Необходимо отметить, что полученные нами результаты следует оценивать с определенными ограничениями, обусловленными особенностями отбора пациентов для исследования, когда включение проводилось не случайным образом, позволяющим свести к минимуму субъективность, а с учетом мнения лечащего врача о предпочтительности использования того или иного антиаритмика для восстановления синусового ритма у конкретного пациента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выбор антиаритмического препарата основывается на литературных данных об его эффективности и безопасности, оценке исходного состояния пациента, на-

личии сопутствующих болезней и провоцирующих аритмию состояний, особенностях течения и ранее проводимого лечения аритмии у конкретного пациента, а также - личном опыте врача и предпочтениях самого пациента. По результатам нашего исследования, кардиоверсия

хинидином у пациентов с недавно развившейся рецидивирующей и впервые выявленной ФП при отсутствии явных клинических противопоказаний к его применению представляется более эффективной, чем амиодароном и не более опасной, чем пропafenомом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Диагностика и лечение в кардиологии: учеб. пособие для студ. медвузов : [пер. с англ.] / под ред. М.Х. Кроуфода; под общ. ред. акад. РАМН Р.Г. Оганова. - М.: МЕДпресс-информ, 2007. - 800 с.: ил.
2. Захар А., Антонченко И.В., Борисова Е.В., Попов С.В., Курлов И.О. Суточное мониторирование ЭКГ и АД в выявлении побочных эффектов при пероральном купировании фибрилляции предсердий пропafenомом // Вестник аритмологии. - 2004. - Т. 35 (Прил.). - С. 29.
3. Кушаковский М.С. Фибрилляция предсердий (причины, механизмы, клинические формы, лечение и профилактика) - СПб.: Фолиант, 1999. - 176 с.
4. Мерцательная аритмия / под ред. С.А. Бойцова. - СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2001. - 335 с.
5. Недоступ А.В., Благова О.В. Как лечить аритмии. Диагностика и терапия нарушений ритма и проводимости в клинической практике - М.: МЕДпресс-информ, 2006. - 288 с.: ил.
6. Тавровская Т.В., Тимофеев А.В., Селезнева И.П., Овчаренко Е.М., Соколова О.А., Видергольд Я.В., Лих Н.А., Полозов Д.Ю. Восстановление синусового ритма при фибрилляции предсердий: опыт кардиологического отделения // Вестник аритмологии. - 2004. - Т. 37. - С. 5-13.
7. Татарский Б.А. Стратегия «таблетка в кармане» при купировании фибрилляции предсердий // Рос. кардиол. журн. - 2005. - № 4 (54). - С. 72-75.
8. Тимофеев А.В., Качесова А.А., Тавровская Т.В., Видергольд Я.В. Фибрилляция предсердий: осложнения при восстановлении синусового ритма пропafenомом // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2005. - Т. 4, № 4 (Прил.). - С. 317-318.
9. Borgeat A., Goy J-J., Maendly R. et al. Flecainide versus quinidine for conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm // Am. J. Cardiol. - 1986. - Vol. 58. - P. 496-498.
10. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine / edited by D.P. Zipes et al. - 7-th ed. - Philadelphia, 2005.
11. Capucci A., Aschieri D. Antiarrhythmic drug therapy: what is certain and what is to come // European Heart Journal. - 2003. - Vol. 5; Suppl. H. - P. H8-H18.
12. Capucci A., Villani G.Q., Aschieri D. et al. Safety of oral propafenone in the conversion of recent onset atrial fibrillation to sinus rhythm: A prospective parallel placebo-controlled multicentre study / A // Int. J. Cardiol. - 1999. - Vol. 68. - P. 187-196.
13. Chevalier P., Durand-Dubief A., Burri H. et al. Amiodarone versus placebo and class IC drugs for cardioversion of recent-onset atrial fibrillation: A Meta-Analysis // J. Am. Coll. Cardiol. - 2003. - Vol. 41. - P. 255-262.
14. Coplen S.E., Antman E.M., Berlin J.A. et al. Efficacy and safety of quinidine therapy for maintenance of sinus rhythm after cardioversion: a meta-analysis of randomized control trials // Circulation. - 1990. - Vol. 82. - P. 1106-1116.
15. Danias P.G., Coulfield T.A., Weigner M.J. et al. Likelihood of spontaneous conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm // J. Am. Coll. Cardiol. - 1998. - Vol. 31. - P. 588-592.
16. Fetsch T., Bauer P., Engberding R. et al. Prevention of atrial fibrillation after cardioversion: results of the PAFAC trial // European Heart Journal. - 2004. - Vol. 25. - P. 1385-1394.
17. Fuster V., Rydén L.E., Cannom D.S. et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation) // J. Am. Coll. Cardiol. - 2006. - Vol. 48. - P. 149-246.
18. Grace A.A., Camm A.J. Quinidine // N. Engl. J. Med. - 1998. - Vol. 338; N 1. - P. 35-45.
19. Letelier L.M., Udol K., Ena J. et al. Effectiveness of amiodarone for conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm // Arch. Intern. Med. - 2003. - Vol. 163. - P. 777-785.
20. McNamara R.L., Brass L.M., Drozda J.P. et al. ACC/AHA key data elements and definitions for measuring the clinical management and outcomes of patients with atrial fibrillation: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical data standards (Writing Committee to Develop Data Standards on Atrial Fibrillation) // Circulation. - 2004. - Vol. 109. - P. 3223-3243.
21. Peuhkurinen K. et al. Effectiveness of amiodarone as a single oral dose for recent-onset atrial fibrillation // Am. J. Cardiol. - 2000. - Vol. 85. - P. 462-465.
22. Slavik R.S., Tisdale J.E., Borzak S. Pharmacologic conversion of atrial fibrillation: A systematic review of available evidence // Prog. Cardiovasc. Dis. - 2001. - Vol. 44; N 2. - P. 121-152.
23. Snow V., Weiss K.B., LeFevre M. et al. Management of newly detected atrial fibrillation: a clinical practice guideline from the American Academy of Family Physicians and the American College of Physicians // Ann. Intern. Med. - 2003. - Vol. 139; N 12. - P. 1009-1017.
24. Tercedor L., Blvarez M. Elective Cardioversion of Atrial Fibrillation. Are Quinidine and Electrical Shock Really Equivalent? // Rev. Esp. Cardiol. - 2002. - Vol. 55; N 9. - P. 1003.
25. Valencia Martín J. et al. Electrical versus pharmacological cardioversion // Rev. Esp. Cardiol. - 2002. - Vol. 55; N 2. - P. 113-120.
26. Vaughan Williams E.M. A classification of antiarrhythmic actions reassessed after a decade of new drugs // J. Clin. Pharmacol. - 1984. - Vol. 24. - P. 129-147.

КАРДИОВЕРСИЯ ХИНИДИНОМ ПРИ НЕДАВНО РАЗВИВШЕЙСЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Т.В.Тавровская, Н.С.Фицева, А.В.Тимофеев, В.П.Третяков

С целью проспективного изучения эффективности и безопасности хинидина для кардиоверсии у пациентов с недавно развившейся фибрилляцией предсердий (ФП) в исследование последовательно отобрано 39 пациентов, госпитализированных в экстренное кардиологическое отделение. Использовались таблетки хинидина в оболочке с замедленным высвобождением, содержащие 250 мг хинидина бисульфата, соответствующего 200 мг хинидина сульфата («Кинидин-дурулес» производства компании «AstraZeneca»). Хинидин назначался перорально: первая доза - 2 таблетки, затем при сохранении аритмии - по 1 таблетке каждые 8 часов. Только 3 пациента с исходной нормо-брадиаритмией получали хинидин без препаратов, замедляющих атриовентрикулярное проведение, 33 больных вместе с хинидином получали бета-блокатор (преимущественно - анаприлин в дозе 30-120 мг/сутки), 3 - верапамил в дозе 120-160 мг/сутки. Всем пациентам хинидин назначался на фоне приема препаратов калия и магния в виде внутривенного введения хлорида калия и сульфата магния в изотоническом растворе глюкозы. Всем пациентам при поступлении назначался нефракционированный гепарин подкожно, а одному больному с длительностью аритмии более 48 часов кардиоверсия проводилась на фоне приема варфарина после исключения высокого риска тромбоэмболий по данным чреспищеводной эхокардиографии (ЭхоКГ). Оценивались: клинические и ЭхоКГ параметры, эффективность кардиоверсии через 8, 24 и 48 часов от приема первой дозы хинидина, характер восстановления синусового ритма (СР) и наличие жизнеугрожающих аритмий. Восстановление СР произошло у всех пациентов в сроки от 15 минут до 5 суток от приема первой дозы хинидина. В первые 8 часов СР восстановлен у 29 больных (74%), в том числе - у всех с впервые выявленной аритмией, через 24 часа - у 32 (82%), к концу 2 суток - у 37 человек (95%). Рецидивы ФП за время госпитализации (длительность пребывания в стационаре - 7 дней) отмечены у 3 больных (все - женщины), у 2 из них ритм вновь восстановлен хинидином, у 1 - попытки восстановления ритма прекращены. Среди 33 лиц, у кого восстановление СР зарегистрировано при суточном мониторинге ЭКГ, у 8 (24%) - перед его восстановлением произошла трансформация фибрилляции в трепетание предсердий; у 5 (15%) пациентов восстановление СР произошло через паузу продолжительностью 2 секунды и более, максимальная - 2,9 секунды. Таким образом, кардиоверсия хинидином у пациентов с недавно развившейся рецидивирующей и впервые выявленной ФП при отсутствии явных клинических противопоказаний к его применению представляется более эффективной, чем амиодароном и не более опасной, чем пропafenомом.

QUINIDINE CARIOVERSION IN RECENTLY DEVELOPED ATRIAL FIBRILLATION

T.V. Tavrovskaya, N.S. Fitseva, A.V. Timofeev, V.P. Tret'yakov

To perform the prospective study of effectiveness and safety of Quinidine for cardioversion in patients with recent atrial fibrillation (AF), 39 patients admitted to emergency cardiological department were selected. All patients received coated slow release tablets of Quinidine containing 250 mg of quinidine bisulfate corresponding to 200 mg of quinidine sulphate (Quinidine Durules by Astra Zeneca). Quinidine was prescribed per os to the patients: first dose of two tablets and then, if the arrhythmia persisted, one tablet every 8 hours. Only 3 patients with normo or bradyarrhythmia at baseline received Quinidine without medications inhibiting the atrio ventricular conduction; 33 patients received the combined treatment with Quinidine and beta blockers, predominantly Anaprilin (Propranolol) in a daily dose of 30 120 mg, and 3 ones were treated with Verapamil in a daily dose of 120 160 mg. In all patients, the therapy with Quinidine was performed at the background of intravenous infusion of potassium chloride and magnesium sulfate in isotonic solution of glucose. In all patients, subcutaneous therapy with unfractionated Heparin was started at admittance; in one patient with the arrhythmia duration exceeding 48 hours, cardioversion was performed at the background of Warfarin intake after exclusion of a high risk of thromboembolism basing on the data of transesophageal echocardiography. Assessed were clinical and ECG parameters, efficacy of cardioversion 8, 24, and 28 hours following the first dose of Quinidine, the type of sinus rhythm recovery, and presence of life threatening arrhythmias. The sinus rhythm recovery occurred in all patients within 15 minutes to 5 days after the first dose of Quinidine. Within the first 8 hours, the sinus rhythm was recovered in 29 patients (74%) including all patients with the first episode of arrhythmia; after 24 hours, the sinus rhythm was recovered in 32 patients (82%), and, by the 48th hour, in 37 ones (95%). The atrial fibrillation recurrences in the course of 7 day hospitalizations were revealed in 3 patients (all females), in 2 ones of them the sinus rhythm was recovered with Quinidine; in one more patient, unsuccessful attempts to recover the sinus rhythm were stopped. Among 33 patients, in whom the sinus rhythm recovery was recorded during the ECG Holter monitoring; the sinus rhythm recovery in 8 ones (24%) transformation of atrial fibrillation into atrial flutter occurred prior to the sinus rhythm recovery. In 5 patients (15%), the sinus rhythm was recovered with a pause of 2 s or more; the maximal pause was 2.9 s. Thus, the Quinidine cardioversion in patients with recently developed recurrence or the first episode of atrial fibrillation in absence of obvious clinical contraindications to Quinidine seems to be a more effective therapy than treatment with Amiodarone and more dangerous than treatment with Propafenone.