

Сравнительное исследование амиодарона и пропafenона в профилактике нарушений ритма у больных после аортокоронарного шунтирования

А.А. ЕРЕМЕНКО, Т.П. ЗЮЛЯЕВА, В.М. ЕГОРОВ, М.Н. КАБАНОВА, Е.А. ГАЛНИХИНА

Comparative study of amiodarone and propafenone in arrhythmia prophylaxis in patients after aortocoronary shunting

A.A. EREMENKO, T.P. ZYULAEVA, V.M. EGOROV, M.N. KABANOVA, E.A. GALANIKHINA

PHЦХ им. акад. Б.В. Петровского РАМН, Москва

Нарушения ритма являются частыми осложнениями послеоперационного периода после аортокоронарного шунтирования (частота возникновения 25—40%). Проведено проспективное рандомизированное исследование с целью сравнения антиаритмической активности препаратов амиодарона и пропafenона, применяемых для профилактики нарушений ритма после операций аортокоронарного шунтирования. В исследование включены 87 больных, которым выполнялась операция реваскуляризации миокарда. Больные были разделены на 2 сопоставимые группы. Пациентам 1-й группы (n=44) назначали амиодарон в дозе 6 мг/кг/сут внутривенно. Во 2-й группе (n=43) назначали пропafenон в дозе 6,6 мг/кг/сут внутрь. Антиаритмическую терапию начинали на 1-е сутки после операции. В 1-й группе нарушения ритма возникли у 9 (20,5%) пациентов, во 2-й группе — у 5 (11,6%), $p < 0,05$. Показано, что фактором риска возникновения мерцательной аритмии в раннем послеоперационном периоде является послеоперационное кровотечение. Установлено также, что независимо от вида профилактической антиаритмической терапии частота возникновения аритмии выше у женщин (35,0%), чем у мужчин (10,9%), $p < 0,05$. Сделан вывод, что пропafenон применяемый с целью профилактики нарушений ритма у больных после операции аортокоронарного шунтирования, является более эффективным препаратом, чем амиодарон.

Arrhythmias are the frequent (25—40%) complications of postoperative period after aortocoronary shunting. Prospective randomized study was carried out on purpose of antiarrhythmic activity comparison of amiodarone and propafenone used for arrhythmia prophylaxis after aortocoronary shunting. 87 patients undergoing myocardial revascularization were included in the study. Patients were divided into two comparable groups. Patients from the first group (44 patients) were treated with amiodarone 6.6 mg/kg/day. Propafenone 6.6 mg/kg/day was prescribed to the patients from the second group. Antiarrhythmic therapy was begun on the first day after operation. In the first group arrhythmias were observed in 9 (20.5%) patients, in the second group — in 5 (11.6%) patients, $p < 0.05$. It is shown that postoperative bleeding is a risk factor for atrial fibrillation development in early postoperative period. It is ascertained that arrhythmias are more frequent among women (35.0%) than among men (10.9%), $p < 0.05$ without depending on type of preventive antiarrhythmic therapy. It is drawn a conclusion that propafenone is more effective than amiodarone in arrhythmia prevention in patients after aortocoronary shunting.

Предсердные аритмии относятся к наиболее распространенным осложнениям раннего периода после операции аортокоронарного шунтирования (АКШ). К ним относятся фибрилляция предсердий (ФП), трепетание предсердий и пароксизмальные предсердные тахикардии. Результаты клинических исследований свидетельствуют, что риск их возникновения после АКШ составляет до 25—40%, с пиком возникновения на 2—4-е сутки [2, 3]. Развитию нарушений ритма более подвержены больные, перенесшие комбинированные операции протезирования клапанов и реваскуляризации миокарда, а также пациенты с пароксизмами наджелудочковой тахикардии в анамнезе. ФП может быть причиной дискомфорта больных, тахикардии, нарушений гемодинамики и кровоснабжения миокарда, что увеличивает риск развития тромбоза предсердий, тромбоэмболических осложнений, внезапной остановки кровообращения и внезапной смерти. По данным Американской ассоциации кардиологов, ФП обуславливает увеличение длительности пребывания больного в палате интенсивной

терапии в среднем на 12 ч, в стационаре — на 2 сут и значительно увеличивает стоимость лечения.

В общей популяции распространенность ФП пропорциональна возрасту (менее 1% случаев у больных моложе 50 лет и более 10% — в возрасте старше 80 лет). К другим факторам риска возникновения ФП относятся хроническая сердечная недостаточность, клапанные пороки сердца, артериальная гипертензия, сахарный диабет, инфаркт миокарда в анамнезе.

Патогенез послеоперационных предсердных аритмий изучен не полностью. На базе экспериментальной модели было выявлено, что обязательным субстратом для развития этих аритмий являются электрофизиологические нарушения. Неоднородное проведение импульсов по предсердиям вызывает функциональный блок в определенной зоне. Это происходит в результате возрастных изменений (фиброз ткани предсердия), продолжительной перегрузки объемом либо эти нарушения могут быть спровоцированы хирургическими манипуляциями на предсердиях (ишемия во время пережатия аорты, техника канюляции предсердий). Теоретически у больных, которые перенесли операцию без искусственного кровообращения (ИК), развитие ФП не за-

© Коллектив авторов, 2008

Kardiol serdecno-sosud hir 2008; 4: 75—78

висит от таких факторов, как ишемия миокарда, техника канюляции, однако имеются другие факторы риска, в частности повреждение автономного узла [2, 3, 6].

Несмотря на многолетние клинические исследования, в настоящее время нет стандарта профилактики и лечения больных с послеоперационными предсердными аритмиями.

Цель исследования: оценить эффективность антиаритмической терапии препаратами амиодарон и пропafenон для профилактики пароксизмов фибрилляции и трепетания предсердий у больных после АКШ.

Материал и методы

В исследование были включены 87 больных (73 мужчины и 14 женщин в возрасте от 33 до 74 лет) с ИБС, которым в период с марта 2006 г. по ноябрь 2007 г. в РНЦХ РАМН были выполнены операции АКШ.

Пациенты случайным образом были разделены на 2 группы, не имеющие статистически значимых различий по основным клиническим показателям (табл. 1).

Всем больным выполняли операцию реваскуляризации миокарда в условиях ИК, с применением методики параллельного ИК или без использования ИК. По видам выполненных хирургических вмешательств, количеству реваскуляризованных артерий, продолжительности ИК, времени длительности аорты, методу проведения кардиоплегии, объему кровопотери группы статистически значимо не различались

(табл. 2). Количество основных послеоперационных осложнений в группах также не различалось.

Все пациенты были экстубированы на 1-е сутки после хирургического вмешательства, средняя продолжительность искусственной вентиляции легких составила 7 ч в обеих группах.

Всем больным в послеоперационном периоде проводили антибактериальную, противовоспалительную терапию, лечение, направленное на купирование системного воспалительного ответа (нестероидные противовоспалительные средства — ксефокам 16 мг/сут внутримышечно, глюкокортикоидные гормоны в среднетерапевтических дозах — дексаметазон 16 мг/сут внутривенно), противоязвенную терапию (блокаторы H_2 -рецепторов), инфузию изокета в дозе 50 нг/кг/мин, а также по показаниям антигипертензивную терапию, введение кардиотонических препаратов, вазопрессоров, противоаллергических и гемостатических средств. Прием β -блокаторов возобновляли на 1–2-е сутки после операции, после прекращения кардиотонической поддержки.

С целью профилактики нарушений ритма в послеоперационном периоде больным назначали антиаритмическую терапию. Пациенты 1-й группы получали кордарон фирмы Sanofi-Synthelabo (Франция), пациенты 2-й группы — пропafenон (Ритмонорм фирмы Abbott, Германия). Первый прием препарата назначали утром 1-го дня после операции, через 16–18 ч после поступления в отделение реанимации.

Таблица 1. Исходная характеристика пациентов, включенных в исследование*

Характеристика	1-я группа (n=44)	2-я группа (n=43)
Мужчины, абс. число (%)	37 (84)	37 (86)
Женщины, абс. число (%)	7 (16)	6 (13,9)
Возраст, годы	58,2±16,4	57,7±13,8
Масса тела, кг	83,3±25,4	86,2±22,5
Синусовая брадикардия, абс. число (%):	9 (20,5)	11 (25,6)
Пароксизмы мерцательной аритмии	1 (2,2)	1 (2,3)
Частая желудочковая экстрасистолия	2 (4,4)	1 (2,3)
Атриовентрикулярная блокада I степени	2 (4,4)	1 (2,1)
Инфаркт миокарда в анамнезе, абс. число (%):	26 (59,1)	28 (65,1)
крупноочаговый Q-образующий	19 (43,2)	21 (48,8)
без зубца Q	7 (11,3)	7 (16,2)
Аневризма левого желудочка, абс. число (%)	5 (11,3)	3 (6,9)
Фракция изгнания левого желудочка, %	53,3±15,4	50,8±14,8
Размер левого предсердия, см	4,0±0,8	4,1±0,7
Использование β -блокаторов до операции, абс. число (%)	42 (95)	41 (95,3)

Примечание. * — для всех сравнений $p > 0,05$.

Таблица 2. Характеристика операционных параметров в исследуемых группах пациентов*

Характеристика	1-я группа (n=44)	2-я группа (n=43)
Операции, выполненные с ИК, абс. число (%)	34 (77,2)	31 (72,1)
Продолжительность ИК, мин	91,6±50,0	88,0±40,8
Длительность ишемии миокарда, мин	56,3±19,4	55,3±27,2
Операции без ИК, абс. число (%)	10 (22,7)	12 (27,8)
Резекция аневризмы левого желудочка, абс. число (%)	3 (6,8)	3 (6,9)
Среднее число шунтированных артерий	3	2,86
Интраоперационная кровопотеря, мл	983±186	894±234
Послеоперационная кровопотеря, мл	359±130	360±176

Примечание. * — для всех сравнений $p > 0,05$.

Таблица 3. Сравнительная эффективность использования амиодарона и пропafenона

Показатель	1-я группа (n=44)	2-я группа (n=43)	p
Число пациентов с ФП, абс. (%)	9 (20,5)	5 (11,6)	<0,05
Из них принимали β-блокаторы после операции, абс. число (%)	8 (88,9)	4 (80,0)	>0,05
Сроки возникновения ФП:			
2—4-е сутки, абс. (%)	7 (77,8)	4 (80,0)	
5—14-е сутки, абс. (%)	2 (22,2)	1 (20,0)	>0,05
Нормоформа ФП (менее 80 в минуту), абс. число (%)	1 (11,1%)	0	> 0,05
Тахиформа ФП (более 115 в минуту), абс. число (%)	8 (88,9%)	5 (100%)	> 0,05
Более 1 эпизода ФП, абс. число (%)	0	1 (20%)	> 0,05

В 1-й группе начинали внутривенную инфузию амиодарона в дозе 6 мг/кг/сут, что составляло 600—900 мг амиодарона в 5% растворе глюкозы в сутки в зависимости от массы тела пациента. На 3-и сутки переходили на пероральный прием в дозе 300 мг/сут.

Во 2-й группе назначали пропafenон в таблетированной форме внутрь в дозе 6,5 мг/кг/сут, что составило 450—600 мг препарата в сутки, разделенный на 2—3 приема, в зависимости от массы тела пациента, исходной частоты сердечных сокращений (ЧСС), интервалов P—Q и Q—T на ЭКГ.

Всем пациентам проводили мониторинг кислотно-основного состояния, водно-электролитного баланса, гемодинамики. В случае необходимости проводили коррекцию электролитных нарушений, нарушений ритма, купирование болевого синдрома, артериальной гипертензии. По основным мониторируемым параметрам группы больных статистически значимо не различались.

Результаты

В послеоперационном периоде нарушения ритма возникли у 14 (16,1%) пациентов, у остальных 73 (83,9%) нарушений ритма после операции не отмечено. При анализе факторов, которые могут рассматриваться в качестве прогностических в отношении нарушений ритма сердца в послеоперационном периоде, выявлено, что в подгруппе пациентов с нарушениями ритма значительно выше частота возникновения послеоперационных кровотечений по сравнению с подгруппой пациентов без аритмий (35,7 и 5,5% соответственно, $p < 0,05$), а также больший средний объем послеоперационной кровопотери (440 и 340 мл соответственно, $p < 0,05$). Кроме того, в подгруппе больных с послеоперационными аритмиями по сравнению с подгруппой без аритмий было статистически значимо больше женщин (35,7 и 10,9% соответственно, $p < 0,05$). По частоте возникновения в послеоперационном периоде сердечно-сосудистой недостаточности, дыхательной недостаточности, перикардита и метаболических нарушений статистически значимых различий в этих подгруппах не выявлено.

В результате сравнения эффективности исследуемых препаратов установлено (табл. 3), что в 1-й группе при назначении амиодарона в дозе 6 мг/кг/сут мерцательная аритмия после операции возникла у 9 (20,5%) больных, в том числе у 7 (15,9%) нарушения ритма возникли на 2—3-и сутки после хирургического вмешательства, только у 2 (4,5%) пациентов эпизод мерцания предсердий возник на 9-е и 14-е сутки после операции. У всех пациентов с нарушением ритма возник только один эпизод мерцательной

аритмии продолжительностью от 30 мин до 12 ч. У 8 пациентов наблюдалась тахиформа мерцания предсердий с ЧСС более 100 уд/мин, у одного пациента наблюдалась нормоформа мерцательной аритмии с частотой 80 уд/мин. С целью восстановления синусового ритма больным в 7 случаях назначали амиодарон в дозе 600—900 мг/сут, что составило 6,6 мг/кг/сут, также осуществляли введение панангина, коррекцию уровня калия крови. Только у 3 больных отмечалась гипокалиемия менее 4 ммоль/л, у 5 больных отмечалась нормокалиемия, и лишь у одного больного отмечалась тенденция к гиперкалиемии — уровень калия крови выше 5,4 ммоль/л. В связи с этим 8 больным вводили препараты калия с целью поддержания нормокалиемии (средняя доза — 2,6 г калия в сутки). Сроки восстановления синусового ритма составили от 30 мин до 12 ч, кардиоверсия не потребовалась ни одному пациенту.

Во 2-й группе при назначении пропafenона нарушения ритма возникли у 5 (11,6%) больных. У 4 больных эпизоды мерцания предсердий возникли на 2—4-е сутки после операции, у одного — на 5-е сутки. Только одна пациентка находилась в отделении реанимации. У 4 больных отмечался только один эпизод мерцательной аритмии. У одной пациентки эпизоды мерцания предсердий повторялись 4 раза, отмечалась тахиформа мерцательной аритмии с частотой сокращения желудочков 150 в минуту, максимальная длительность пароксизма — 90 мин. В раннем послеоперационном периоде у больной отмечались выраженная сердечно-сосудистая недостаточность, обусловленная необходимостью введения допамина в дозе до 5 мкг/кг/мин, а также выраженные метаболические нарушения (метаболический и лактат-ацидоз), на ЭКГ появились снижение вольтажа зубцов в грудных отведениях, депрессия сегмента ST до 2 мм в отведениях V_3 — V_5 . У данной пациентки эпизоды мерцания предсердий были купированы болюсным введением амиодарона 300 мг с последующим использованием пролонгированного введения препарата в дозе 600 мг/сут. У всех остальных пациентов отмечалась тахиформа мерцания предсердий — ЧСС более 100 уд/мин, длительность пароксизма от 5 до 12 ч. У 3 из 4 пациентов отмечалась гипокалиемия менее 4 ммоль/л, у одного больного уровень калия крови составил 2,4 ммоль/л, проводилось введение препаратов калия. У всех больных синусовый ритм восстановился самостоятельно, кардиоверсия не потребовалась. Кроме того, следует отметить возникновение у одного больного в этой группе острого нарушения мозгового кровообращения в вертебробазилярной зоне на 3-и сутки после операции, не связанного с аритмией, так как эпизод мерцания предсердий возник у пациента на 5-е сутки.

Обсуждение

Проведенный анализ показал, что основным фактором, приводящим к послеоперационным нарушениям ритма сердца, явилось послеоперационное кровотечение. Помимо этого показано, что нарушения ритма чаще встречались у женщин.

Известны несколько подходов к профилактике и лечению мерцания и трепетания предсердий у оперированных больных. Кардиоверсия высокоэффективна для восстановления синусового ритма у большинства больных, однако у пациентов с нестабильной гемодинамикой применяется в качестве резервного метода. В ранний период после операций реваскуляризации миокарда чаще используют медикаментозное лечение. Целью фармакологической терапии являются контроль ЧСС и профилактика аритмии. Предложено много схем антиаритмической терапии с использованием различных препаратов (соталол, дигоксин, антагонисты кальция). Результаты всех исследований, касающихся медикаментозной профилактики, зачастую были противоречивыми. Наиболее интересные факты получены при использовании β -блокаторов с целью снижения частоты предсердных аритмий в послеоперационном периоде [2–5]. Более того, отмена β -блокаторов приводит к росту частоты возникновения послеоперационных предсердных аритмий. Данные о применении других препаратов более противоречивы. Профилактическое применение дигоксина или его сочетание с препаратами, содержащими магния сульфат, антагонистами кальция, препаратами Ia класса (прокаинамид) оказалось менее эффективным. Применение антиаритмических препаратов II и III классов (соталол) было эффективным в отдельных небольших группах больных в новых исследованиях. Каждый из этих препаратов может применяться у определенных больных, и все они нуждаются в специальном мониторинге в процессе лечения, поскольку влияют на интервал Q–T, уровень ферментов в крови. Если не удалось восстановить ритм, добиваются снижения ЧСС до нормы, а также назначают антикоагулянтную терапию (варфарин).

В результате исследований установлено, что в группе больных после операции АКШ, получавших в качестве антиаритмического препарата пропafenон, нарушения ритма встречались статистически значимо реже, чем при назначении амиодарона (11,6 и 20,5% соответственно). Кроме того, уменьшилась длительность пребывания больного в отделении реанимации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. М: МИА 2005; 627–677.
2. Aasbo J.D., Lawrence A.T., Krishnan K. et al. Amiodarone prophylaxis reduces major cardiovascular morbidity and length of stay after cardiac surgery: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2005; 143: 5: 327–336.
3. Buckley M.S., Nolan P.E., Slack M.K. et al. Amiodarone prophylaxis for atrial fibrillation after cardiac surgery: meta-analysis of dose response and timing of initiation. *Pharmacotherapy* 2007; 27: 3: 360–368.
4. DiDomenico R.J., PharmD., Massad M.G. Pharmacologic strategies for prevention of atrial fibrillation after open heart surgery. *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 728–740.
5. Kalus J.S., White C.M., Caron M.F. et al. Indicators of Atrial Fibrillation Risk in Cardiac Surgery Patients on Prophylactic Amiodarone. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 1288–1292.
6. Kuro M., Kamei M., Morita S., Kanmura Y. Carvedilol versus Metoprolol for the prevention of atrial fibrillation after off-pump coronary bypass surgery: rationale and design of the Carvedilol or Metoprolol Post-Revascularization Atrial Fibrillation Controlled Trial (COMPACT). *Cardiovasc Drugs Ther* 2006; 20: 3: 219–227.

Данный факт может быть объяснен различной фармакокинетикой препаратов. Начало действия пропafenона после приема внутрь наступает через 1 ч, пик действия отмечается через 2–3 ч, продолжительность действия составляет 8–12 ч, кинетика описывается монокомпонентной моделью распределения.

Амиодарон имеет большой и вариабельный кажущийся объем распределения, его фармакокинетика описывается трехкомпонентной моделью распределения. Препарат обладает очень высокой липофильностью и широко распределяется в тканях, содержащих большое количество жира, а также в печени, легких и селезенке. До достижения постоянной терапевтической концентрации в крови периферические депо насыщаются препаратом. При внутривенном пути введения пик концентрации достигается через 30 мин инфузии, но из-за быстрого распределения препарата концентрация его в сыворотке быстро снижается. Из-за длительной задержки наступления равновесия между содержанием амиодарона в тканях и уровнем его в плазме крови трудно прогнозировать его антиаритмическую активность [1].

Возникновение кровотечения в раннем послеоперационном периоде существенно утяжеляет состояние пациента, увеличивает длительность нахождения дренажей в полости перикарда и средостения, что способствует нарушению ритма в послеоперационном периоде. В данном случае возникновение нарушений ритма не зависит от вида назначаемой профилактической антиаритмической терапии.

Выводы

1. Фактором риска возникновения мерцательной аритмии в раннем послеоперационном периоде является послеоперационное кровотечение, в результате которого увеличиваются объем кровопотери, частота повторных операций, сроки нахождения дренажей в полости перикарда и средостения.

2. Независимо от вида профилактической антиаритмической терапии частота возникновения аритмии выше у женщин (35,0%), чем у мужчин (10,9%).

3. Пропафенон является более эффективным, чем амиодарон, препаратом, применяемым с целью профилактики нарушений ритма у больных после операции АКШ. Частота возникновения мерцательной аритмии при использовании этих препаратов составляет 11,6 и 20,5% соответственно.

Поступила 23.04.08