

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФЕНКАРОЛА В СОЧЕТАНИИ С ТРАДИЦИОННЫМИ ПРОТИВОАРИТМИЧЕСКИМИ СРЕДСТВАМИ ПРИ ЭКСТРАСИСТОЛИИ У ДЕТЕЙ

О.Н. Солдатова, Л.А. Балыкова

Кафедра педиатрии медицинского института
Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева
Ул. Ульянова, 26а, Саранск, Россия, 430032

Л.М. Макаров, В.Н. Комятова, С.Н. Чупрова

Центр сердечных аритмий и синкопальных состояний детей и подростков
Федерального медико-биологического агентства
Замоскворечье, д. 20, Москва, Россия, 115409

О.М. Солдатов, Т.И. Корнилова

Детская республиканская больница № 2
Ул. Розы Люксембург, 15, Саранск, Россия, 430032

Проведена оценка эффективности комбинированной терапии с использованием традиционных антиаритмических препаратов (кордарона и пропанорма) в минимально эффективных дозах и фенкарола (1—2 мг/кг) у 50 детей с экстрасистолией II—IV классов по Лауну в сравнении с эффективностью отдельных компонентов комбинации в полных дозах. Показано, что добавление к стандартной антиаритмической терапии фенкарола позволяет достичь эффекта у 70% пациентов (что сопоставимо с эффектом мототерапии противоаритмических средств) и при этом избежать нежелательных реакций у абсолютного большинства пациентов.

Лечение аритмий сердца у детей продолжает оставаться одним из наиболее сложных и дискуссионных разделов педиатрической кардиологии. Это объясняется многообразием причин возникновения и клинических вариантов аритмий, а также отсутствием единой концепции их патогенеза и, следовательно, стандартизированных подходов к лечению [1, 2]. С учетом важной роли вегетативного дисбаланса в генезе дизритмий у детей, параллельно с предложенной сотрудниками Московского НИИ педиатрии и детской хирургии базисной схемой, целесообразно использование вегетотропных препаратов. Выбор последних, однако, весьма ограничен и сводится, в основном, к применению атропина и изопротеренола в случае остро развившихся блокад при проведении и брадиаритмий. Для лечения

хронических состояний наиболее рациональной считается имплантация электрокардиостимулятора с одновременным приемом традиционных противоаритмических средств.

Эффект антиаритмиков далеко не абсолютен и, как правило, не продолжителен. Кроме того, их назначение сопряжено с риском возникновения серьезных побочных реакций кардиального и экстракардиального характера, которые в детском возрасте встречаются даже чаще, чем у взрослых [3]. Поэтому одним из основных направлений совершенствования фармакотерапии аритмий является поиск не только эффективных, но и безопасных антиаритмиков, проявляющих, в том числе, вегетотропные свойства.

Наше внимание привлек неседативный блокатор H_1 -гистаминовых рецепторов фенкарол, обладающий также холинолитической и антиаритмической активностью, вероятно за счет наличия в его молекуле хинуклидинового ядра [4, 5, 6]. А.С. Свистовым (1991) и В.Н. Ардашевым (2000) [7, 8] представлены данные об успешном использовании фенкарола в лечении ишемических и некоронарогенных тахиаритмий у взрослых пациентов, а сведения о противоаритмической эффективности препарата у детей немногочисленны [9], что и определило актуальность данного исследования.

Методы исследования. В исследование были включены 50 детей в возрасте от 5 до 15 лет, находившихся на обследовании и лечении в кардиологическом отделении ДРКБ № 2 г. Саранска в период с 2005 по 2008 гг. Согласно протоколу, предложенному Л.М. Макаровым, критерием включения было наличие у ребенка 5—15 лет частой экстрасистолии II—IV классов по Лауну (в т.ч. безуспешно леченной базисными средствами и/или антиаритмиками) на стандартной ЭКГ и/или при холтеровском мониторировании (ХМ). Из исследования исключались дети с редкой экстрасистолией (менее 5000 в сутки), пациенты с нарушением функции печени и почек, недостаточностью кровообращения, непереносимостью препарата в анамнезе.

Показанием к назначению антиаритмической терапии были: субъективная непереносимость аритмии, гемодинамические нарушения, органическое поражение сердца, аритмогенная кардиопатия, жизнеугрожающие аритмии и состояния, сопряженные с высоким риском внезапной смерти [10], а также частая экстрасистолия при неэффективности полугодового лечения по стандартной схеме (ноотропными, сосудистыми, кардиотрофическими препаратами). Из традиционных противоаритмических средств в работе использовался препарат 3-го класса — амиодарон (кордарон), а при наличии противопоказаний к его приему (патология щитовидной железы, выраженная брадикардия, гипотония) — мембраностабилизатор пропафенон (пропанорм) в возрастных дозах. При сохранении частой экстрасистолии (более 5000 за сутки) на фоне приема антиаритмика в средне-терапевтической дозе решался вопрос о необходимости проведения комбинированной антиаритмической терапии. В качестве второго препарата предпочтение было отдано фенкаролу в дозе 1—2 мг/кг/сут. Дозу антиаритмика при этом уменьшали на $1/2$ — $1/3$.

Дети с частой одиночной, парной, групповой (с пробежками тахикардии), желудочковой и суправентрикулярной экстрасистолией были рандомизированы на 3 группы. Пациенты исследуемой группы ($n = 10$) находились на комбинированной антиаритмической терапии (кордарон + фенкарол или пропанорм + фенкарол), дети контрольной группы № 1 ($n = 54$) получали фенкарол, а пациенты контрольной группы № 2 ($n = 40$) — антиаритмические препараты (ААП) в виде монотерапии (кордарон или пропанорм).

Результаты оценивались методом ХМ ЭКГ на аппаратно-компьютерном комплексе «Кардиотехника-4000» трехкратно: до начала противоаритмической терапии, после достижения стабильного эффекта антиаритмиков (на 7—10-й день монотерапии кордароном или 3—5-й день — пропанорм), и на 14—21-й день комбинированной антиаритмической терапии по общепринятым критериям полного и частичного противоаритмического эффекта. Полным антиаритмическим эффектом (ПАЭ) считали уменьшение интенсивности одиночной экстрасистолии на 75% и более от среднего числа экстрасистол в час фонового периода, уменьшение числа парных экстрасистол на 80%, групповых — на 90% от исходного уровня, частичным (ЧАЭ) — уменьшение частоты экстрасистолии более чем на 50% от исходного уровня и сокращение количества парных и групповых более чем на 80% [3].

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью критерия « χ^2 », парного и непарного t -критерия Стьюдента.

Результаты исследования. По данным ХМ, у всех пациентов выявлена моно- и политопная желудочковая или наджелудочковая экстрасистолия, частота которой составила в среднем 540 в час. По результатам обследования у 3 (30%) детей диагностированы органические поражения сердца, остальные пациенты имели малые аномалии развития сердца (пролапсы митрального и трикуспидального клапанов, аномальные хорды левого желудочка и др.). Среди сопутствующей патологии доминировали заболевания желудочно-кишечного тракта (хронический гастродуоденит, дискинезия желчевыводящих путей, хронический холецистит). Один ребенок, которому была назначена комбинированная терапия с использованием фенкарола, выведен из исследования в связи с низкой комплаентностью к лечению.

У 60% детей на фоне приема ААП в среднетерапевтических дозах развились побочные эффекты кардиального (выраженная синусовая брадикардия, замедление синоатриального и атриовентрикулярного проведения, удлинение QTc) и экстракардиального характера (гиперплазия щитовидной железы с нарушением функции), а у остальных пациентов подобные нежелательные эффекты описаны в анамнезе, в связи с чем дальнейшее увеличение дозы таким детям посчитали нецелесообразным и им решено было назначить комбинированную антиаритмическую терапию. Общий антиаритмический эффект монотерапии кордароном и пропанормом в дозах, не вызывающих побочных реакций, составил 50%.

Из 10 детей, получавших комбинированную антиаритмическую терапию (в 4 случаях фенкарол сочетали с кордароном и в 6 — с пропафеноном), у 2 паци-

ентов (20%) достигнут ПАЭ и еще у 5 (50%) — ЧАЭ (табл. 1). Таким образом, общий антиаритмический эффект комбинации составил 70%.

Таблица 1

Противоаритмическая активность комбинации антиаритмических средств с фенкаролом

Тип экстрасистолии	Количество больных				
	всего	с полным эффектом	с частичным эффектом	с общим эффектом	без эффекта
Наджелудочковая	6	1	4	5	1
Желудочковая	4	1	1	2	2
Итого:	10 (100%)	2 (20%)	5 (50%)	7 (70%)	3 (30%)

При этом наиболее эффективной оказалась комбинация фенкарولا с кордароном (общий эффект на фоне этого варианта терапии развился у всех детей), тогда как сочетание фенкарولا с пропанормом оказалось эффективным лишь у половины пациентов. При этом у детей с желудочковой экстрасистолией, получавших комбинацию фенкарولا с мембраностабилизатором, эффективность проводимого лечения была крайне незначительной. Вероятно, это связано с наличием у части из них нарушения ритма по типу парасистолии, при которой наибольшим терапевтическим эффектом обладают средства 3-го класса, но данные пациенты имели противопоказания к назначению кордарона, а терапия соталолом у них оказалась неэффективной.

Следует отметить, что в целом эффективность комбинированной антиаритмической терапии с использованием фенкарولا была аналогична результатам терапии экстрасистолий полными дозами соответствующих антиаритмических препаратов (табл. 2), полученными нами ранее [10]. Однако монотерапия антиаритмиками почти у 40% детей сопровождалась развитием нежелательных побочных эффектов, наиболее часто со стороны щитовидной железы. Побочные эффекты кардиального характера выражались в брадикардии, замедлении атриовентрикулярного проведения, удлинении QTc свыше 440—460 мс и развитии проаритмогенного эффекта.

Таблица 2

Противоаритмическая активность традиционных антиаритмических средств при экстрасистолии

Тип экстрасистолии	Количество больных				
	всего	с полным эффектом	с частичным эффектом	с общим эффектом	без эффекта
Наджелудочковая	20	5	12	17	3
Желудочковая	20	3	8	11	9
Итого:	40 (100%)	8 (20%)	20 (50%)	28 (70%)	12 (30%)

При проведении комбинированной ААТ побочные эффекты, типичные для кордарона и пропанорма, либо не возникали совсем, либо их выраженность значительно уменьшалась. Так, у 2 детей, имевших при проведении исходного ХМ эпизоды замедления QTc (максимально до 483 мс), динамическое обследование на фоне комбинированной ААТ не выявило удлинения электрической систолы. Еще у одного ребенка, также имевшего замедление QTc, при комбинированной терапии фенкаролом и кордароном это удлинение сохранялось без тенденции к нарастанию.

Несомненным положительным свойством препарата является его способность нормализовать функцию синусового узла. Так, если на фоне терапии кордароном и пропанормом частота сердечных сокращений уменьшалась в среднем на 27—18% от исходного уровня, то при комбинированном лечении она практически не изменялась, а при наличии исходной брадикардии даже возрастала до нормальных значений.

Сравнивая результаты комбинированной терапии экстрасистолии фенкаролом и классическими антиаритмиками с результатами монотерапии фенкаролом, полученными нами ранее [11], можно сказать, что дополнительное использование фенкарола с ААП значительно повышает эффективность проводимого лечения (42,3% и 70% соответственно) и существенно уменьшает вероятность развития нежелательных реакций.

На основании полученных данных можно заключить, что фенкарол обладает противоритмической активностью, которая реализуется, очевидно, благодаря нескольким механизмам: посредством блокады медленных кальциевых каналов и торможением высвобождения ионов Ca^{2+} из внутриклеточного депо через каналы, управляемые H_1 -рецепторами [4, 5], благодаря М-холинолитической активности [4, 11] и, подобно другим гистамиоблокаторам, влиянию на K^+ ток [12]. Очевидно такой многокомпонентный механизм действия обеспечил достаточно высокую противоритмическую эффективность препарата у пациентов с экстрасистолией в монотерапии и усиление терапевтического эффекта классических антиаритмических препаратов. Вероятно, использование фенкарола позволит существенно повысить безопасность лечения аритмий в детском возрасте, с учетом крайне низкой вероятности развития возможных побочных эффектов, в первую очередь, проаритмогенных, присущих большинству традиционных антиаритмических препаратов. Однако, несомненно, необходимо продолжение исследований в данном направлении.

Выводы.

1. Комбинированная терапия фенкаролом (1—2 мг/кг) и классическими противоритмическими средствами в минимально эффективных дозах позволяет достигнуть противоритмического эффекта у 70% детей с экстрасистолией II—IV классов по Lowry.

2. Частота побочных эффектов при лечении антиаритмиками в сочетании с фенкаролом не превышает 10%, что делает применение комбинированной антиаритмической терапии, в целом, более безопасным по сравнению с монотерапией классическими антиаритмическими препаратами.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Hanish D., Van Hare G.* In: V. Zeigler, P. Gillette (eds.). Practical management of pediatric cardiac arrhythmias. — New York: Futura Pbl Co, 2001; 231—260.
- [2] *Школьникова М.А.* Детская кардиология на рубеже столетий // Вестник аритмологии. — 2000. — № 18. — С. 115.
- [3] *Кушаковский М.С.* Аритмии сердца: руководство для врачей. — СПб.: Фолиант, 2004. — 672 с.

- [4] *Машиковский М.Д.* Лекарственные средства: в 2 т. — М.: Новая Волна, 2002. — 1 т.
- [5] *Галенко-Ярошевский П.А., Чередник И.Л., Барташевич В.В.* и соавт. Сравнительная характеристика антиаритмической эффективности фенкарولا и димебона при нейрогенной фибрилляции предсердий // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 1997. — Т. 124. — № 7. — С. 81—85.
- [6] *Яковлев Г.М., Скоробогатов В.И., Свистов А.С., Миронова М.И.* Антиаритмические свойства блокатора H1-гистаминовых рецепторов фенкарولا в эксперименте // Фармакология и токсикология. — 1991. — 54(5). — С. 25—25.
- [7] *Свистов А.С.* Лечение фенкаролом пароксизмальных нарушений ритма у больных с ИБС // Автореферат ... канд. мед. наук. — СПб., 1991. — 23 с.
- [8] *Ардашев В.Н., Стеклов В.И.* Лечение нарушений сердечного ритма. — М.: Медпрактика, 2000. — 165 с.
- [9] *Горлицкая О.В., Макаров Л.М., Задорожная С.Е.* Эффективность использования антигистаминного препарата фенкарولا в лечении экстрасистолии у детей // Тезисы Всероссийского Конгресса «Детская кардиология 2004». — М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2004. — С. 148—149.
- [10] *Макаров Л.М.* Длительная фармакотерапия нарушений ритма сердца у детей // Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии. — 2005. — 2(4). — С. 24—32.
- [11] *Балыкова Л.А., Макаров Л.М., Учеваткина О.Н.* и соавт. Использование блокатора H1-гистаминных рецепторов фенкарولا в лечении частой идиопатической экстрасистолии у детей // Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии. — 2006. — Т. 3. — № 4. — С. 22—25.
- [12] *Crumb W.J.Jr., Wible B., Arnold D.J.* et al. Blockade of multiple human cardiac potassium currents by the antihistamine terfenadine: possible mechanism for terfenadine-associated cardiotoxicity // *Mol Pharmacol.* — 1995. — Jan. — № 47(1). — P. 181—90.

EFFICIENCY OF PHENCAROL IN COMBINATION WITH STANDARD ANTIARRHYTHMIC DRUGS IN EXTRASYSTOLES IN CHILDREN

O.N. Soldatova, L.A. Balykova

Chair of Pediatrics of Medical Faculty
Mordovian State University

Ulyanova str., 26 «a», Saransk, Russia, 430032

L.M. Makarov, V.N. Komolyatova, S.N. Chuprova

Centre of cardiac arrhythmias and syncope in children and teenagers
of Federal med-biological agency

Zamoskvorechye, 20, Moscow, Russia, 115409

O.M. Soldatov, T.I. Kornilova

Children's Republican Clinical Hospital № 2

R. Lyuxemburg str., 15, Saransk, Russia, 430032

The efficiency of multimodality therapy with use standard antiarrhythmic drugs (cordaron and propanorm) in minimum efficient doses and phencarol (1—2 mg/kg) was investigated in 50 children's with extrasystoles, class II—IV by Lown, as compared with efficiency of separate component to combinations in full doses. Accompaniment of phencarol to standard antiarrhythmic therapy allows to reach the effect in 70% of patient (it is comparable with effect of monotherapy of antiarrhythmic drugs) and herewith avoid the undesirable effects in absolute majority patients is shown.