

Купирование персистирующего атипичного трепетания предсердий: опыт применения ниферидила

Захарьян Е.А.^{1*}, Шатов Д.В.^{1,2}, Поворозный А.О.², Буяр Т.Б.²

¹ Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского, Симферополь, Республика Крым

² Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко, Симферополь, Республика Крым

Увеличение продолжительности жизни способствует неуклонному росту заболеваний сердечно-сосудистой системы. В последние годы отмечается устойчивый рост распространенности нарушений ритма в популяции. Фибрилляция и трепетание предсердий являются одними из самых распространенных причин снижения качества жизни и увеличения смертности населения. Однако, эффективность различных методов лечения не является абсолютной, в связи с чем разработка и внедрение новых антиаритмических препаратов представляется особенно актуальными. Так, применение антиаритмического препарата III класса ниферидила представляет безусловный интерес, а данные литературы, описывающие эффективность его применения для купирования атипичного трепетания предсердий, крайне малочисленны. В статье представлен случай успешного купирования персистирующей формы атипичного трепетания предсердий у пациентки 79 лет с помощью трёх последовательных внутривенных введений ниферидила в дозе 10 мкг/кг каждая с 15-минутным интервалом через 19 ч после начала терапии. Представленный клинический случай подтверждает эффективность медикаментозной кардиоверсии с применением ниферидила и дает возможность рассматривать его как альтернативу электрической кардиоверсии у пациентов с атипичным трепетанием предсердий.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, трепетание предсердий, ниферидил.

Для цитирования: Захарьян Е.А., Шатов Д.В., Поворозный А.О., Буяр Т.Б. Купирование персистирующего атипичного трепетания предсердий: опыт применения ниферидила. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2023;19(1):96-100. DOI:10.20996/1819-6446-2023-01-07.

Relief of persistent atypical atrial flutter: experience with the use of nifedipil

Zakharyan E.A.¹, Shatov D.V.^{1,2}, Povoroznyj A.O.², Bujar T.B.²

¹ Medical Academy named after S.I. Georgievsky, Simferopol, Russia

² Crimean Republican Hospital named after N.A. Semashko, Simferopol, Russia

An increase in life expectancy contributes to a steady growth of diseases of the cardiovascular system. In recent years, there has been a stable increase in the prevalence of rhythm disturbances in the population. Fibrillation and atrial flutter are among the most common causes of a decrease in the quality of life and an increase in mortality. However, the effectiveness of various methods of treatment is not absolute, and therefore the development and introduction of new antiarrhythmic drugs is particularly relevant. Thus, the use of a class III antiarrhythmic drug (nifedipil) is of unconditional interest, and literature data describing the effectiveness of its use for the relief of atypical atrial flutter are extremely few. The article presents a case of successful relief of a persistent form of atypical atrial flutter in a 79-year-old patient using three consecutive intravenous injections of nifedipil at a dose of 10 mcg/kg with a 15-minute interval in 19 hours after the start of therapy. The presented clinical case confirms the effectiveness of drug cardioversion with the use of nifedipil and makes it possible to consider it as an alternative to electrical cardioversion in patients with atypical atrial flutter.

Keywords: atrial fibrillation, atrial flutter, nifedipil.

For citation: Zakharyan E.A., Shatov D.V., Povoroznyj A.O., Bujar T.B. Relief of persistent atypical atrial flutter: experience with the use of nifedipil. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2023;19(1):96-100. DOI:10.20996/1819-6446-2023-01-07.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): drkay@yandex.ru

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее часто регистрируемым нарушением ритма сердца (около 2% в общей популяции), определяющим снижение качества жизни и увеличение смертности населения за счет риска развития и прогрессирования сердечной недостаточности и тромбоэмболических осложнений [1]. Именно на долю ФП приходится до 40% всех госпитализаций в связи с нарушением ритма сердца [2, 3]. В свою очередь, трепетание предсердий (ТП) является наиболее распространенным устойчивым

нарушением ритма [4]. При этом сохраняющийся рост численности подобных пациентов позволяет прогнозировать удвоение этого показателя в ближайшие 50 лет [2]. Основной целью ведения пациентов с ФП и ТП является восстановление и удержание синусового ритма. Однако, эффективность медикаментозной, электроимпульсной терапии и интервенционных методов лечения (прежде всего, катетерной абляции) не является абсолютной, в связи с чем разработка и внедрение новых антиаритмических препаратов (ААП) представляется особенно актуальным [2].

Ниже представлен клинический случай успешного восстановления синусового ритма с помощью нового ААП III класса ниферидила.

Received/Поступила: 14.01.2022

Accepted/Принята в печать: 21.03.2022

Описание клинического случая

Пациентка, 79 лет, госпитализирована в отделение хирургического лечения сложных нарушений ритма и электрокардиостимуляции с диагнозом «Ишемическая болезнь сердца: атеросклеротическая болезнь сердца. Атеросклероз коронарных артерий без гемодинамически значимых стенозов (коронарография – 2020 г.). Персистирующее атипичное ТП, с нерегулярным атриовентрикулярным проведением, тахисистолия. CHA₂DS₂VASc – 5 баллов, HAS-BLED – 1 балл. Синдром слабости синусового узла: синдром «Тахикардии-брадикардии». Имплантация двухкамерного источника водителя ритма (2019 г.). Хроническая сердечная недостаточность IIA ст. с сохранённой фракцией выброса, функциональный класс III (NYHA). Гипертоническая болезнь II стадия, 2 степень, риск 4». При поступлении предъявляла жалобы на резкую общую слабость, одышку при незначительной нагрузке, головокружение, перебои в работе сердца, учащённое сердцебиение. Из анамнеза известно, что тремя годами ранее пациентке был имплантирован постоянный двухкамерный источник водителя ритма по поводу синдрома «тахикардии-брадикардии» с пароксизмами ФП и ТП. Последние 6 мес при электрокардиографии регистрируется атипичное ТП. Попытки купировать пароксизм через программатор и с помощью чрезпищеводной электрокардиостимуляции оказались безуспешны. За последний месяц на фоне частных периодов тахисистолии с проведением 2:1 отмечает прогрессивное снижение толерантности к физической нагрузке. Постоянно принимает метопролол 150 мг 1 р/сут, дабигатрана этексилат 150 мг 2 р/сут. В анамнезе

– артериальная гипертензия с максимальным подъёмом артериального давления до 170/100 мм рт. ст.

При поступлении – сознание пациента ясное. Кожа обычной окраски. Отёков на нижних конечностях нет. Дыхание самостоятельное, адекватное с частотой 16 движений в минуту. При аускультации везикулярное дыхание, несколько ослабленное в нижних отделах, хрипы не выслушивались. SpO₂ 96% при дыхании обычным воздухом. Тоны сердца аритмичны, приглушены. Шумы не выслушивались. АД на обеих руках 130/80 мм рт.ст. ЧСС 65-115/мин, дефицит пульса 28. Живот мягкий, безболезненный. Нижний край печени у края рёберной дуги. При осмотре других органов и систем без патологических отклонений. Лабораторно: мочевины 11,3 ммоль/л, креатинин – 135 мкмоль/л, остальные лабораторные параметры в пределах референсных значений.

На электрокардиограмме: атипичное трепетание предсердий с атриовентрикулярным проведением 2:1, частота желудочковых сокращений – 65-115 в минуту (рис. 1).

Эхокардиография: диаметр аорты – 2,8 см, открытие створок аортального клапана – 1,5 см, левое предсердие – 5,0 см, конечно-диастолический размер левого желудочка – 4,5 см, конечно-систолический размер левого желудочка – 3,4 см, толщина задней стенки левого желудочка – 1,0 см, толщина межжелудочковой перегородки – 1,1 см, фракция выброса (по Симпсону) – 50%, диаметр правого желудочка – 2,6 см, диаметр правого предсердия – 4,0 см, легочная артерия – норма, конечно-диастолический объём – 95 мл, конечно-систолический объём – 47 мл, нижняя

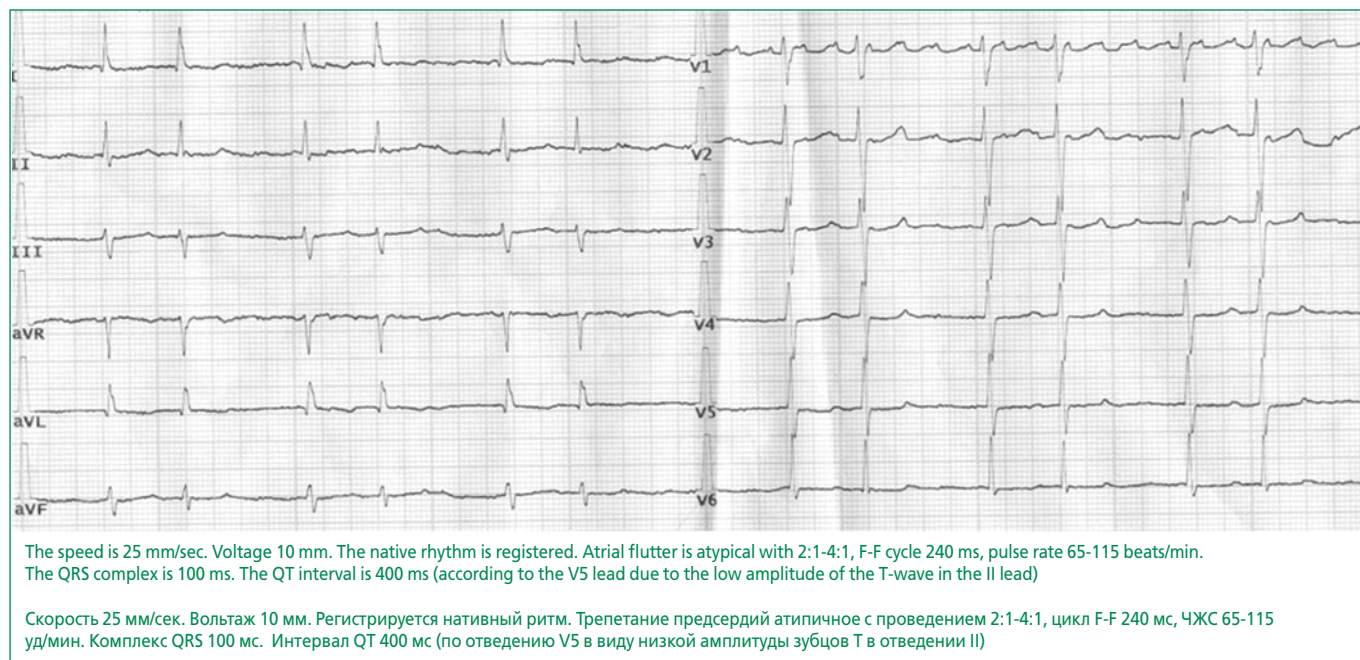


Figure 1. Electrocardiogram of the patient at admission.

Рисунок 1. Электрокардиограмма больной при поступлении.



Figure 2. Electrocardiogram 15 minutes after administration of the first dose of nifedipil.

Рисунок 2. Электрокардиограмма через 15 минут после введения первой дозы ниферидила.

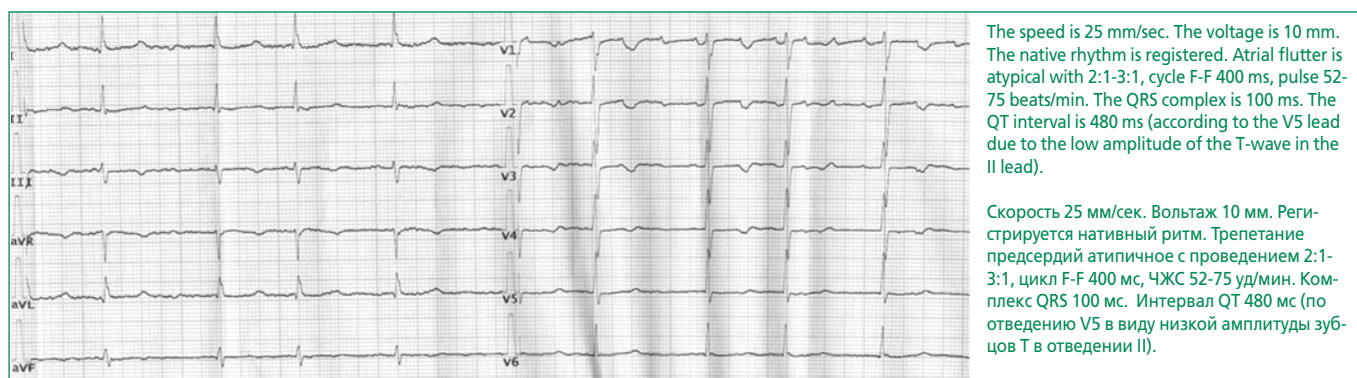


Figure 3. Electrocardiogram 15 minutes after administration of the second dose of nifedipil.

Рисунок 3. Электрокардиограмма через 15 минут после введения второй дозы ниферидила.

полая вена – 15 мм, аортальная регургитация – 1 ст., митральная регургитация – 2 ст. (vena contracta – 5 мм), трикуспидальная регургитация Vmax – 2,9 м/с с градиентом давления 34 мм рт.ст., выраженная дилатация полости левого предсердия; стенки аорты и створки аортального клапана уплотнены, кальциноз створок + с формированием начальной аортальной недостаточности. Легочная артерия не изменена. Створки митрального клапана уплотнены с наличием кальцинатов на концах с формированием умеренной митральной недостаточности. Стенки левого желудочка не утолщены, перегородки представляются непрерывными. Нарушений сегментарной сократимости не выявлено. Глобально сократительная способность миокарда сохранена. В полости перикарда свободной жидкости не выявлено. Явных тромбов в полостях сердца не выявлено.

Коронарная ангиография: атеросклероз коронарных артерий без гемодинамически значимых поражений.

Принимая во внимание сложившуюся клиническую ситуацию, было принято решение о проведении попытки купирования пароксизма с помощью ниферидила в условиях реанимационного отделения. Ниферидил был введён с помощью шприцевого дозатора в

виде трёх последовательных внутривенных введений в дозе 10 мкг/кг каждая с 15-минутным интервалом с постоянным электрокардиографическим контролем (рис. 2,3). При введении ниферидила эпизодов снижения ЧСС < 50 ударов в минуту на фоне ФП/ТП, увеличения длительности QTc > 500 мс, регистрации полиморфной желудочковой тахикардии типа Torsade de pointes не отмечались.

Через 15 мин после введения третьей дозы пароксизм сохранялся (рис. 4). Принято решение оставить пациентку под наблюдением в реанимационном отделении на 24 ч. Состояние оставалось стабильным. Эпизодов нежелательных эффектов не отмечалось. Через 19 часов у пациентки отмечена кардиоверсия: переход трепетания предсердий со спонтанным проведением на желудочки через АВ-соединение в ритм предсердно-желудочковой стимуляции с базовой частотой стимуляции 75 имп/мин (данная частота установлена с целью overdrive pacing) (рис. 5). Дальнейший период госпитализации протекал без особенностей.

Обсуждение

В настоящее время крайне актуальным представляется создание новых АПП III класса, электрофизиологический эффект которых направлен на увеличение

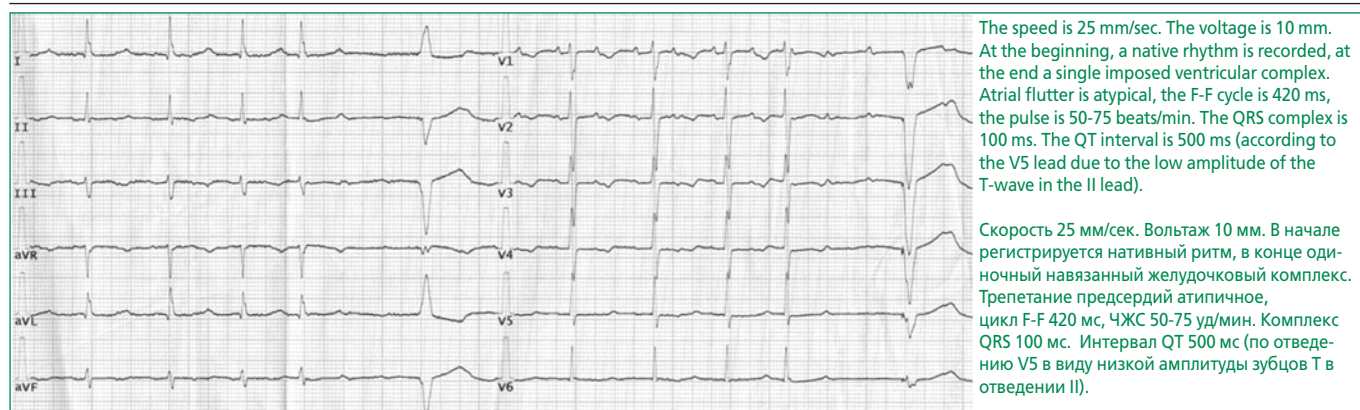


Figure 4. Electrocardiogram 15 minutes after administration of the third dose of nifedipil.

Рисунок 4. Электрокардиограмма через 15 минут после введения третьей дозы ниферидила.

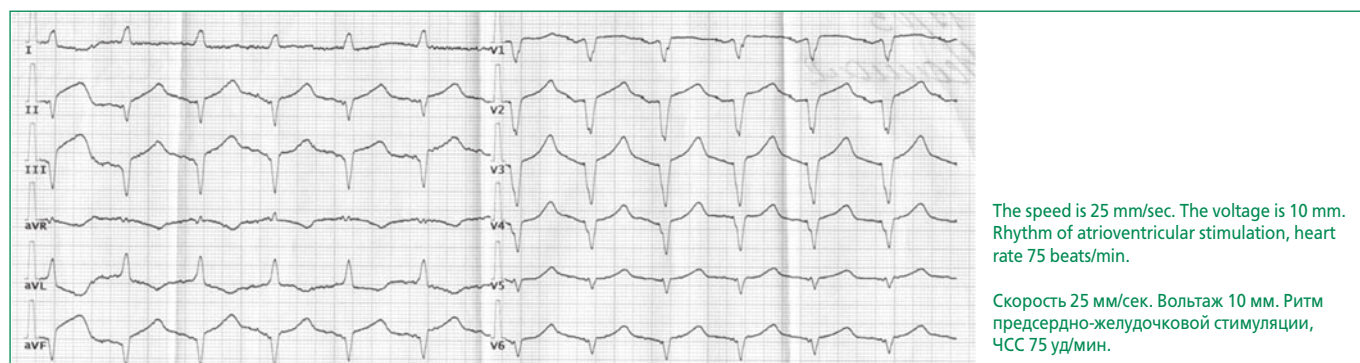


Figure 5. Electrocardiogram 19 hours after administration of the third dose of nifedipil.

Рисунок 5. Электрокардиограмма через 19 часов после введения третьей дозы ниферидила.

продолжительности потенциала действия кардиомиоцитов за счёт замедления фазы реполяризации, что, в свою очередь, приводит к увеличению рефрактерных периодов тканей сердца [5]. Первым отечественным ААП данной группы был нибентан, блокирующий калиевые токи задержанного выпрямления IK^+ и удлиняющий реполяризацию, продолжительность потенциала действия и рефрактерных периодов в предсердиях и желудочках [6]. Новым ААП III класса, зарегистрированным в Российской Федерации в 2014 г., стал ниферидил (4-Нитро-N-[(1RS)-1-(4-фторфенил)-2-(1-этилпиперидин-4-ил)этил] бензамида гидрохлорид – торговое название Рефралон) – структурное производное нибентана со схожим механизмом действия. Препарат обладает свойством подавлять медленный кальциевый входящий ток большой проводимости L-типа, и, как и предшественник, обладает антихолинергической активностью, ослабляя действие карбохола, что является чрезвычайно важным при наличии парасимпатического компонента в развитии ФП [6].

В экспериментальном исследовании при применении данного препарата обнаружено увеличение рефрактерных периодов в предсердиях и желудочках при более существенном влиянии на рефрактерные

периоды предсердий [7]. Также выявлена 100% эффективность ниферидила при купировании ваготонической ФП. По данным Е.Б. Майкова и соавт. [1], ниферидил показал крайне высокие результаты в восстановлении синусового ритма при персистирующей ФП (84,6%) и ТП (100%) и оказался эффективнее нибентана (68%) при его использовании у пациентов схожего профиля, что полностью сопоставимо с известными возможностями электрической кардиоверсии, считавшейся ранее безальтернативным методом восстановления синусового ритма у больных с длительно сохраняющейся ФП. Столь высокая антиаритмическая эффективность ниферидила при ТП является уникальной среди других ААП III класса и, по-видимому, может быть обусловлена выраженным увеличением рефрактерности, достаточным для устранения аритмий как с коротким, так и длинным возбудимым «окном» [1]. При этом, по данным литературы [7], частота возникновения полиморфной желудочковой тахикардии типа Torsade de pointes – побочного эффекта, свойственного всем ААП III класса – не превышала 2%. Более того, в исследовании показан еще один потенциально полезный механизм антиаритмического действия ниферидила: способность удлинять продолжительность потенциала действия и увеличивать эффек-

тивный рефрактерный период в области устьев легочных вен, электрическая активность которых играет решающую роль в возникновении ФП. Препарат включен в Клинические рекомендации по диагностике и лечению ФП Российского кардиологического общества и Всероссийского научного общества аритмологов, а также Евразийской ассоциации кардиологов [1, 6].

С учетом потенциального риска развития проаритмических эффектов и особенностей фармакокинетики ниферидила, препарат рекомендовано использовать в условиях специализированных палат интенсивного наблюдения с возможностью постоянного мониторинга электрокардиограммы в течение не менее 20 ч [7].

Закключение

Представленный клинический случай еще раз подтверждает эффективность медикаментозной кардиоверсии с применением ниферидила как весомой альтернативы электрической кардиоверсии у пациентов с ТП. Более того, при наличии факторов, существенно препятствующих успеху электрической кардиоверсии, использование данного препарата может оказаться более предпочтительным.

Отношения и Деятельность. Нет. Relationships and Activities. None.

References / Литература

1. Maykov EB, Yuricheva YuA, Mironov NYu, et al. Refralon (niferidil) is a new class III antiarrhythmic agent for pharmacological cardioversion for persistent atrial fibrillation and atrial flutter. Ter Arkhiv. 2015;87(1):38-48 (In Russ.) [Майков Е.Б., Юричева Ю.А., Миронов Н.Ю., и др. Рефралон (ниферидил) - новый антиаритмический препарат III класса для медикаментозной кардиоверсии персистирующей фибрилляции и трепетания предсердий. Терапевтический Архив. 2015;87(1):38-48]. DOI:10.17116/terarkh201587138-48.
2. Mironov NYu, Yuricheva YuA, Vlodzyanovskiy VV, et al. Safety and effectiveness of pharmacologic conversion of atrial fibrillation and flutter: results of multicenter trial. Part I: study rationale, design and assessment of effectiveness. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2021;17(2):193-9 (In Russ.) [Миронов Н.Ю., Юричева Ю.А., Влодзяновский В.В., и др. Опыт клинического применения отечественного антиаритмического препарата III класса для медикаментозной кардиоверсии фибрилляции и трепетания предсердий: результаты многоцентрового исследования. Часть 1: методология исследования и оценка эффективности. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2021;17(2):193-9]. DOI:10.20996/1819-6446-2021-03-05.
3. Shkolnikova MA, Jdanov DA, Ildarova RA, et al. Atrial fibrillation among russian men and women aged 55 years and older: prevalence, mortality, and associations with biomarkers in a population-based study. J Geriatr Cardiol. 2020;17(2):74-84. DOI:10.11909/j.issn.1671-5411.2020.02.002.
4. Filatov AG, Stupakov SI, Shafiev JeH, et al. A case report of the successful treating of atrial flutter whis the persistent left-sided superior vena cava. Annals of Arrhythmology. 2019;16(2):81-5 (In Russ.) [Филатов А.Г., Ступаков С.И., Шафиев Э.Х., и др. Случай успешного устранения трепетания предсердий пациента с добавочной верхней полой веной. Анналы Аритмологии. 2019;16(2):81-5]. DOI: 10.15275/annaritmol.2019.2.3.
5. Vlodzyanovskiy V, Mironov N, Yuricheva Yu, et al. Acute changes in atrial haemodynamics after electrical and drug cardioversion in patients with persistent atrial fibrillation. Journal of Arrhythmology. 2019;95(1):24-30 (In Russ.) [Влодзяновский В.В., Миронов Н.Ю., Юричева Ю.А., и др. Острые изменения внутрипредсердной гемодинамики после электрической и лекарственной кардиоверсии у пациентов с персистирующей формой фибрилляции предсердий. Вестник Аритмологии. 2019;95(1):24-30]. DOI:10.25760/VA-2019-95-24-30.
6. Mironov NYu, Vlodzyanovskiy VV, Yuricheva YuA, et al. Safety and effectiveness of electrical and pharmacological cardioversion in persistent atrial fibrillation. Part I: study rationale, design and assessment of effectiveness. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2018;14(5):664-9 (In Russ.) [Миронов Н.Ю., Влодзяновский В.В., Юричева Ю.А., и др. Проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности электрической и медикаментозной кардиоверсии при персистирующей фибрилляции предсердий. Часть 1: методология исследования и оценка эффективности. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2018;14(5):664-9]. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-5-664-669.
7. Mironov NYu, Vlodzyanovskiy VV, Yuricheva YuA et al. Safety and effectiveness of electrical and pharmacological cardioversion in persistent atrial fibrillation. Part 2: assessment of safety. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2018;14(6):826-30 (In Russ.) [Миронов Н.Ю., Влодзяновский В.В., Юричева Ю.А. и др. Проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности электрической и медикаментозной кардиоверсии при персистирующей фибрилляции предсердий. Часть 2: оценка безопасности. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2018;14(6):826-30]. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-6-826-830

Сведения об Авторах / About the Authors

Захарьян Елена Аркадьевна [Elena A. Zakharyan]
eLibrary SPIN 6221-9905, ORCID 0000-0002-7384-9705
Шатов Дмитрий Викторович [Dmitry V. Shatov]
eLibrary SPIN 4440-3228, ORCID 0000-0003-2248-5400

Поворозный Андрей Олегович [Andrew O. Povorozniy]
ORCID 0000-0001-5991-2926
Буйар Татьяна Богдановна [Tatiana B. Buyar]
ORCID 0000-0001-8417-0530