

Эффективность и безопасность применения антиаритмического препарата пропафенона

Алиходжаева М.И., Атаханов А.Ш., Жалилов Ф.С., Мустанов Т.Б.

Университет Алфраганус, факультет медицины, кафедра Фармацевтика и
ХИМИИ

Сердечно-сосудистые заболевания относятся к краевой патологии Узбекистана. Для лечения сердечно-сосудистой патологии широко применяются антиаритмические лекарственные средства, в частности пропафенон. В процессе применения антиаритмических препаратов, в том числе пропафенона, часто возникают тяжелые побочные эффекты. Чем дольше лекарственное средство используется в клинической практике, тем больше появляется информации о его эффективности и безопасности [1-3]. Чтобы достичь нужного терапевтического эффекта необходимо учитывать фармакокинетические и фармакодинамические параметры, сопутствующие болезни, индивидуальные особенности каждого пациента [4-6]. Необходимо помнить, что любой из антиаритмических лекарственных средств может усугублять состояние пациента при наличии предшествующей брадикардии или нарушений проводимости, в связи с чем их назначение должно быть строго регламентировано [4-6]. Связи с этим, изучение пропафенона с учетом фармакологических свойств, особенности применения, а также возможности использования терапевтического лекарственного мониторинга с целью эффективного и безопасного применения препарата является актуальной задачей.

Антиаритмические препараты – средства, которые применяют для устранения и профилактики аритмий сердечной деятельности. Аритмии – типовая форма патологии сердечной деятельности, которая характеризуется нарушением частоты и периодичности генерации импульсов возбуждения или последовательности возбуждения предсердий и желудочков.

Наиболее частые причины нарушения ритма сердца: инфаркт миокарда, стенокардия, воспалительные заболевания сердца, нарушение электролитного состава крови, эндокринные заболевания, гормональные нарушения,



нарушения психоэмоционального и вегетативного статуса (чрезмерное воздействие на сердце катехоламинов, ацетилхолина).

Существуют следующие виды аритмий:

I. Аритмии вследствие нарушения функции автоматизма

1. Номотопные – аритмии, при которых меняется частота и регулярность генерации импульсов, но не меняется локализация водителя ритма (синусовый узел): синусовая тахикардия, синусовая брадикардия и синусовая аритмия.

2. Гетеротопные – аритмии, связанные с изменением местонахождения водителя ритма. Его роль на себя берут атриовентрикулярный узел, пучок Гиса, волокна Пуркинье, или возникают дополнительные очаги возбуждения: предсердный медленный ритм, атриовентрикулярный ритм и идиовентрикулярный (желудочковый) ритм.

II. Аритмии вследствие нарушения функции проводимости

1. По виду нарушения: замедление, блокада, ускорение 2. По степени: частичные и полные. 3. По локализации: синоатриальные, внутрипредсердные, атриовентрикулярные, внутрижелудочковые.

III. Аритмии вследствие нарушения функции возбудимости

1. Экстрасистолия – внеочередная преждевременная импульсация из эктопического очага возбуждения, которая приводит к преждевременному сокращению сердца или определенных его отделов.

2. Пароксизмальная тахикардия – внезапно начинающийся и прекращающийся приступ учащения сердечной деятельности, обусловленный поступлением учащенной импульсации из эктопического очага.

3. Трепетание предсердий и желудочков – учащенная регулярная деятельность предсердий и желудочков.

4. Мерцание (фибрилляция) предсердий и желудочков – резко учащающаяся, нерегулярная, неправильная импульсация из эктопического очага.

Наиболее распространенной классификацией антиаритмических препаратов (которые потенциально могут быть применены для лечения экстрасистолии), остается классификация Williams (1969) в модификации D. Harrison (1979). На основе этой классификации пропafenон относится к противоаритмическим лекарственным средствам, с учетом их электрофизиологических механизмов действия, к препаратам класса IC,

значительно замедляющие скорость деполяризации и минимально влияющие на реполяризацию (пропафенон, флекаинид, энкаинид, этацизин, алапинин).

Новый подход к классификации антиаритмических препаратов был предложен экспертами Европейского кардиологического общества в докладе «Сицилийский гамбит» (1991). Авторами выделены ведущие механизмы аритмогенеза, которые способствуют возникновению и поддержанию нарушений сердечного ритма, а также электрофизиологические параметры, устранение которых приводит к восстановлению и поддержанию синусового ритма (чувствительные параметры аритмии). Для каждого из этих параметров предложены препараты, способные его корригировать. Допускается, что один препарат может иметь свойства нескольких классов антиаритмических препаратов. Например, пропафенон, являющийся блокатором натриевых каналов, одновременно имеет β -блокирующие свойства;

Выбор оптимального антиаритмического препарата у больных с экстрасистолией должен быть индивидуализированным. Но прежде всего следует оценить целесообразность устранения экстрасистолии, сравнив потенциальную пользу и риск назначения антиаритмических препаратов. При необходимости блокаторы β -адренорецепторов комбинируют с антиаритмическими препаратами I класса (пропафенон, морацизин, этацизин, дизопирамид), с учетом целесообразности их дальнейшего длительного применения.

Рациональная антиаритмическая терапия фибрилляции предсердий

	Препараты 1 ряда	Препараты 2 ряда
Идиопатическая фибрилляция предсердий	Пропафенон Этацизин Аллапинин Хинидин	3 класс Амиодарон Соталол Дофетилид Ибутилид
ИБС без структурных изменений и дисфункции ЛЖ	3 класс Амиодарон Соталол Дофетилид	1С и 1А класс Пропафенон Этацизин Дизопирамид

	Ибутилид	Хинидин
1.Артериальная гипертензия ГЛЖ < 1,4 см	3 класс Амиодарон	Нет
2.Артериальная гипертензия Нет ГЛЖ	1С и 1А класс Пропафенон Этацин Дизопирамид Хинидин	3 класс Амиодарон Соталол Дофетилид Ибутилид
ХСН (постинфаркный кардио склероз, дисфункция ЛЖ)	3 класс Амиодарон Соталол Дофетилид	Нет

Одним из методов восстановления ритма при недавно возникшем пароксизме фибрилляции предсердий (ФП) является использование тактики Pill in the pocket- «таблетка в кармане», подразумевающей прием препарата, способного привести к медикаментозной кардиоверсии ФП.

Несмотря на убедительные данные клинических исследований и практики, метод «таблетка в кармане» с использованием пропафенона остается редко применяемым. Единственным препаратом, имеющимся в арсенале врача и рекомендованным как «таблетка в кармане», является пропафенон. Купирующий эффект препарата развивается уже через 3–4 ч после приема, что крайне удобно при использовании в амбулаторных и домашних условиях.[10-11]

Пропафенон - антиаритмический препарат Ic класса, блокирует Na⁺-каналы. Оказывает прямое мембраностабилизирующее действие на миокардиоциты.

Уменьшает максимальную скорость деполяризации фазы 0 потенциала действия и его амплитуду в волокнах Пуркинье и сократительных волокнах желудочков, угнетает автоматизм. Замедляет проведение по волокнам Пуркинье. Удлиняет время проведения по SA узлу и предсердиям. Не влияет



или незначительно увеличивает скорректированное время восстановления функции синусного узла при программируемой электрической стимуляции. Увеличивает эффективный рефрактерный период AV узла, угнетает проведение по дополнительным путям в ретроградном и антеградном направлениях, повышает порог стимуляции желудочков. Электрофизиологические эффекты более выражены в ишемизированном, чем в нормальном, миокарде.

Обладает слабым бета-адреноблокирующим (соответствующим примерно 1/40 части активности пропранолола) и м-холиноблокирующим эффектом. Оказывает отрицательное инотропное действие, которое обычно проявляется при снижении фракции выброса ЛЖ менее 40%.

Обладает местноанестезирующей активностью, соответствующей примерно активности прокаина. Действие начинается через 1 ч после приема внутрь, достигает пика через 2-3 ч и длится 8-12 ч.

Пропафенон противопоказано при: выраженном снижении систолической функции левого желудочка (фракция выброса менее 40%), нестабильном течении ишемической болезни сердца, выраженной гипертрофии левого желудочка, удлинении на ЭКГ скорректированного интервала QTc > 450 мс, дисфункции синусового узла, нарушениях проводимости, бронхообструктивных заболеваниях.

Пропафенон имеет следующие побочные эффекты: со стороны сердечно-сосудистой системы - брадикардия, AV диссоциация, желудочковые тахикардии, стенокардия, ухудшение течения сердечной недостаточности (у больных со сниженной функцией левого желудочка), SA и AV блокада, нарушения внутрижелудочковой проводимости, наджелудочковые тахикардии; при приеме в высоких дозах — ортостатическая гипотензия. Внекардиальные побочные эффекты - тошнота, снижение аппетита, чувство тяжести в эпигастрии, запор или диарея, головная боль, головокружение, лейкопения, тромбоцитопения, агранулоцитоз, увеличение времени кровотечения, кожная сыпь, зуд, экзантема, покраснение кожи, крапивница, волчаночноподобный синдром.

Появление любого нового лекарственного средства всегда встречается с радостью и оптимизмом. Однако чем дольше ЛС используется в клинической практике, тем больше появляется информации о его эффективности и

безопасности, суммируются данные о межлекарственных взаимодействиях. Результаты, достигнутые в области изучения метаболизма ЛС (в первую очередь цитохрома P450), фармакогенетики, свидетельствуют о том, что многие ЛС невозможно назначать по шаблону, а необходимо учитывать индивидуальные особенности каждого пациента.

Мощным инструментом персонализированной медицины является терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ), суть которого состоит в определении концентрации лекарственного вещества (ЛВ) и (или) его метаболитов в крови (реже в моче) и в корректировке дозы и кратности приема препарата на основании полученных данных. ТЛМ проводится для коррекции дозы препарата для своевременно предотвращения НЛР. Полагают, что необходимость проведения ТЛМ обусловлена следующими основными причинами:

- высокой межиндивидуальной различий фармакокинетических параметров препарата;
- выявленным соотношением между дозой и уровнем препарата в крови в пределах терапевтических концентраций, а также токсическим эффектом препарата;
- узкой шириной терапевтического коридора ЛС – зона положительного эффекта находится достаточно близко от зоны побочных эффектов.

За прошедшие годы нами были разработаны и внедрены в практику химических лабораторий судебно-медицинской экспертизы методики [22–30] определения пропafenона в лекарственных препаратах и биологических жидкостях. Для терапевтического лекарственного мониторинга и экспресс анализа при острых отравлениях, а также для химико-токсикологических исследований возникает необходимость быстрого проведения анализа биологических жидкостей - крови и мочи больного.

Для исследования пропafenона разработаны методики изолирования и определения его в крови и моче.

Для изолирования пропafenона из биологических жидкостей поступали следующим образом: к 10 мл мочи (5 мл крови), содержащий 1 мл раствора А, определенное количество препарата, помещают в коническую колбу объемом 50 мл, добавляют 9 мл ацетатного буферного раствора для создания рН 3,5-4,0 и 1 мл 10% раствора натрия хлорида и перемешивают. Экстракцию

проводят с хлороформом (10 мл), смесь центрифугируют (3000 об/мин) в течение 5 мин. Смесь переносят в делительную воронку и удерживают несколько минут для разделения слоев. Слой органического растворителя отделяют и пропускают через фильтр, содержащий 3,0 г безводного сульфата натрия. Экстракцию хлороформом повторяют ещё два раза. Хлороформные извлечения объединяют, и органический растворитель упаривают на водяной бане при 40⁰С до сухого остатка. Сухой остаток растворяют в 3,0 мл этиловым спирте и проводят анализ методом ТСХ. Для обнаружения и очистки выделенного препарата от сопутствующих веществ, проведена тонкослойная хроматография (ТСХ)[13-17]. Для этого на стартовую линию хроматографической пластинки наносят спиртовой раствор экстракта, а также рядом стандартный раствор пропafenона, затем пластинку помещают камеру, насыщенную системой растворителей. После проведения хроматографирования зоны локализации веществ смотрят под УФ-лампой (254 нм). [18-22].

Выбраны оптимальные условия ТСХ скрининга, для этого лучшей системой растворителей является хлороформ-ацетон- 30% уксусная кислота-этиловый спирт (18:2:1:7), где наблюдается наилучшее разделение компонентов: аллапинин $R_f=0,37$, амиодарон $R_f=0,64$, пропafenон $R_f=0,54$, этазицин $R_f=0,45$ и атенолол $R_f=0,12$. [23].

Тонко-слойную хроматографию используют не только обнаружения или идентификации исследуемого препарата, но и для очистки его от балластных или соэкстрактивных веществ при изолировании из биологических жидкостей. Для этого из хроматографической пластинки зону локализации вещества соскабливают – элюируют соответствующим органическим растворителем, затем элюат исследуют методами УФ-спектроскопии или термодесорбционной поверхностно-ионизационной спектроскопии[24-27]. Для идентификации пропafenона методом УФ-спектроскопии снимают УФ-спектр приготовленного спиртового раствора стандартного образца вещества. При измерении оптической плотности стандартного раствора пропafenона в диапазоне 200-400 нм наблюдается два максимумов поглощения при длинах волн 248 и 304 нм. В качестве раствора сравнения используют этанол. [19-23].

Кроме этого, разработаны условия определения антиаритмических препаратов методом высокоэффективной жидкостной хроматографии

(ВЭЖХ), как отдельно, так и при совместном присутствии исследуемых лекарственных веществ.

Качественное и количественное определение пропafenона проводят методом ВЭЖХ на хроматографе фирмы Agilent Technologies модели Agilent 1100 series, снабженным УФ-детектором, а также инжектором типа Rheodyne. Детектирование проводят при 242 нм. Хроматографическая колонка размером 4,6 x150 мм, заполненная сорбентом Spherisorb SCN, с размером частиц 3 мкм, (120мм Ч 4,6 мм I.D). Скорость потока элюента 0,7 мл/мин. Температура колонки комнатная [20].

При этом они имели различные время удерживания: атенолол – 2,5 мин, аллапинин – 3,2 мин, пропafenон - 3,7 мин, этализин – 4,1 мин, амиодарон – 6,8 мин. Проведенный количественный анализ по разработанным оптимальным условиям определения антиаритмических препаратов методом ВЭЖХ, позволяет определить антиаритмические препараты в биологических жидкостях в терапевтических концентрациях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Голицын С.П. Грани пользы и риска при лечении желудочковых нарушений ритма сердца. Международный журнал медицинской практики: (2000) 56-64.
2. Ватугин Н.Т., Тарадин Г.Г., Гриценко Ю.П. Поражение легких как осложнение терапии амиодароном. Пульмонология. 2016; 26 (2): 246-253. doi:10.18093/0869-0189-2016-26-2-246-253
3. Allen LaPointe N.M., Lokhnygina Y., Sanders G.D. [et al.] Adherence to guideline recommendations for antiarrhythmic drugs in atrial fibrillation. Am Heart J. 2013;166: 871-8.
4. Дошицин В.Л. (1999) Внезапная аритмическая смерть и угрожающие аритмии. Рос. кардиол. журн., № 1: 43-49.
5. Кушаковский М.С. Аритмии сердца. СПб., ИКФ Фолиант: (1998) 640.
6. Мазур Н.А., Абдала А. Фармакотерапия аритмий. М., Оверлей: (1995) 224.
7. Царегородцев Д.А. Проблема медикаментозно-резистентных аритмий. Рос. кардиол. журн., (2001) № 2: 51-60.

8. Нарушение реполяризации желудочков сердца: Ссылка: (<https://compendium.com.ua/clinical-guidelines/cardiology/section-13/glava-1-diagnostika-i-lechenie-ekstrasistolii-i-parasistolii/>)
9. Родина ТА, Мельников ЕС, Белков СА, Соколов АВ, Прокофьев АВ, Сивков АС. Экспресс-методика определения эналаприла и его основного метаболита эналаприлата в сыворотке крови человека методом ВЭЖХ–МС/ МС. Разработка и регистрация лекарственных средств. 2016 (4): 184–9.
10. Фомина И.Г., Тарзиманова А.И., Вертлужский А.В. и др. Пропафенон при восстановлении синусового ритма у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий. «ПРОМЕТЕЙ» – открытое, мультицентровое, пилотное исследование в Российской Федерации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2005; 4 (4): 66–9.
11. Миллер О.Н., Старичков С.А., Поздняков Ю.М. и др. Эффективность и безопасность применения пропафенона (Пропанорма®) и амиодарона (Кордарона®) у больных с фибрилляцией предсердий на фоне артериальной гипертонии, ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности с сохраненной систолической функцией левого желудочка. Многоцентровое открытое рандомизированное, проспективное, сравнительное исследование ПРОСТОР. Рос. кардиол. журн. 2010; 4: 56–72.
12. Юнусходжаева А. Н., Шоисломов Б. Ш., Алиходжаева М. И. Осложнения лекарственной терапии // Фармацевтический журнал. – 2014. – №. 3. – С. 365.
13. Zokirova G. R. et al. QON TARKIBIDAN OLANZAPINNI AJARATIB OLIISH VA KIMYO-TOKSIKOLOGIK Tahlili // Yosh Tadqiqotchi Jurnal. – 2023. – T. 2. – №. 2. – С. 114-123.
14. Жалилова Ф. С. и др. АНАЛИЗ ОТРАВЛЕНИЯ МОЗГА АМЛОДИПИНОМ В СУДЕБНО ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЙ ХИМИИ // Central Asian Academic Journal of Scientific Research. – 2022. – Т. 2. – №. 8. – С. 9-14.
15. Пулатова Л.Т., Жалилов Ф.С. Практическое использование физико-химических методов анализа для качественного и количественного определения синтетических каннабиноидов «спайсов» и антидепрессантов (monography) // LAP LAMBERT Academic Publishing/ ISBN 978-613-7-38299-8. – 2018. – Mauritius. – 140 с.

16. Жалилов Ф. С. и др. Определение сертралина из крови методом тонкослойной хроматографии //Вестник науки и образования. – 2019. – №. 23-1 (77). – С. 108-110.
17. Жалилов Ф. С. и др. Кимё-токсикологик тадқиқотлар учун флуоксетин дори воситасини газхромато-масс спектрометрия усулида таҳлил шароитларини ишлаб чиқиш //Инфекция иммунитет и фармакология Ташкент. – 2019. – Т. 6. – С. 55-60.
18. Алиходжаева М.И., Попков В.А. Экспресс-анализ некоторых диуретиков в биологических жидкостях // Фармация Казахстана.-Алматы, 2009.- №1.- С. 27-28.
19. Алиходжаева М.И., Атаханов А.Ш., Сим С. Ориентировочное распределение амиодарона во внутренних органах отравленных животных //Фармацевтический журнал.- 2012- №1.- С.34-37.
20. Alikhodjaeva M., Atahanov A., Xamdamov M. Development of Methodology for the Isolation and Determination of Propafenone in Blood Samples via HPLC //Journal of US-China Medical Science. – 2015. – Т. 12. – С. 163-171.
21. Алиходжаева М. И. и др. Хромато-масс-спектрометрическое определение некоторых диуретиков в биологических жидкостях //Судебно-медицинская экспертиза. – 2009. – Т. 52. – №. 5. – С. 27-29.
22. Алиходжаева М. И. Исследование некоторых синтетических диуретиков методом термодесорбционной поверхностно-ионизационной спектроскопии //Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2009. – №. 1. – С. 61-63.
23. Алиходжаева М.И., Атаханов А.Ш., Жалилов Ф. С. Определение некоторых антиаритмических лекарственных средств методами хроматографического скрининга.//Universum: Химия и биология.-2024-1(115):
24. Alixanov X. C. et al. TERMODESORBSION SIRT IONLASHUV SPEKTROSKOPIYA TAHLIL USULIDA IBUPROFENNI CHINLIGINI ANIQLASH //Yosh Tadqiqotchi Jurnal. – 2023. – Т. 2. – №. 3. – С. 69-78.
25. Jalilova F. S. et al. Development of conditions for tramadol analysis by the method ofthermodesorption surface-ionizing spectroscopy //Tibbiyotda yangi kun.– Бухоро. – 2021. – Т. 2. – №. 34. – С. 1.

26. Jalilov F. S. et al. Meliboyeva Analysis of sertraline from biological fluids by thermal desorption surface-ionizing spectroscopy //The Pharma Innovation Journal.- 2020. – Т. 9. – №. 6. – С. 603-606.

27. Исхакова С. С. и др. ТЕРМОДЕСОРБЦИОННАЯ ПОВЕРХНОСТНО-ИОНИЗАЦИОННАЯ СПЕКТРОСКОПИЯ: ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЬНОЕ ОБНАРУЖЕНИЕ СЛЕДОВЫХ КОЛИЧЕСТВ СИНТЕТИЧЕСКИХ КАННАБИНОИДОВ–ПРОИЗВОДНЫХ ИНДАЗОЛА В КУРИТЕЛЬНЫХ СМЕСЯХ //УПРАВЛІННЯ ЯКІСТЮ В ФАРМАЦІЇ. – 2019. – Т. 222.



Research Science and
Innovation House

