

Л.Ю. Эмикан, А.Т. Тепляков, Э.А. Филиппов, Е.А. Линок,
Е.В. Пушникова, М.В. Зиневич

ВЛИЯНИЕ МИНИМАЛЬНЫХ ДОЗ БИСОПРОЛОЛА И ПРОПАФЕНОНА НА РЕГРЕСС СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ, ЭКТОПИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ МИОКАРДА И СОСТОЯНИЕ ФИЗИЧЕСКОЙ ТОЛЕРАНТНОСТИ У БОЛЬНЫХ С СИСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ МИОКАРДА

ГУ НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН, Томск
Томский военно-медицинский институт

Исследовано влияние минимальных доз бисопролола и пропафенона на физическую толерантность, желудочковые нарушения ритма у 60 больных сердечной недостаточностью II-III функционального класса (по NYHA), перенесших инфаркт миокарда. Установлено, что использование бисопролола или пропафенона обеспечивает антиаритмический эффект у 40 и 53,3% больных соответственно, регресс появлений сердечной недостаточности, существенно улучшая показатели центральной гемодинамики и физической толерантности.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, желудочковые нарушения ритма сердца, бисопролол, пропафенон

Известно, что желудочковые нарушения ритма сердца являются наиболее частым осложнением хронической сердечной недостаточности (ХСН) любой этиологии. Так, внезапная, предположительно аритмическая смерть (за счет фибрилляции желудочков или асистолии) регистрируется у 35-50% обследованных с ХСН [4, 5]. Уровень внезапной и общей сердечной смертности выше у больных с частыми и повторными желудочковыми экстрасистолиями (ЖЭ) с хронической ишемической болезнью сердца (ИБС), поражением сердца при артериальной гипертензии и кардиомиопатиях. При этом сниженная насосная функция левого желудочка (фракция выброса менее 30%) и частые ЖЭ ассоциируются со значительно более высоким риском смерти [3, 6]. Особенно неблагоприятны желудочковые эктопии высоких градаций при постинфарктной дисфункции левого желудочка (ЛЖ) с развитием ЛЖ-недостаточности. У этой категории пациентов, относящейся к группе высокого риска внезапной сердечной смерти, современная патогенетическая терапия сердечной недостаточности с использованием сердечных гликозидов и диуретиков несет в себе опасность возникновения неустойчивых желудочковых тахикардий [2, 8, 11].

Однако роль противоаритмических препаратов во вторичной профилактике инфаркта миокарда (ИМ) не является бесспорной. Пожалуй, единственной группой средств, эффективность которых не вызывает сомнений, являются β -адре-

ноблокаторы [1, 7, 10]. Положительное влияние на отдаленный прогноз делает их препаратами выбора для лечения больных в постинфарктном периоде с проявлениями ЖЭ при ИБС. Результаты применения противоаритмических препаратов Ic класса у больных, перенесших ИМ, оказались противоречивыми. Так, исследование CAST было досрочно прекращено в связи с трехкратным увеличением смертности в основной группе по сравнению с контролем [9]. Однако существуют данные о том, что проаритмический риск при применении пропафенона существенно ниже, чем для лекарств, применявшихся в исследовании CAST [11].

Цель исследования — оценка влияния минимальных эффективных доз селективного β_1 -адреноблокатора бисопролола и антиаритмика Ic класса пропафенона на предотвращение желудочковых нарушений ритма сердца, на регресс сердечной недостаточности (СН) и физическую толерантность у больных с постинфарктной дисфункцией миокарда, ассоциированной с СН II-III функционального класса (по NYHA).

Материал и методы

Согласно поставленной задаче было обследовано 60 больных в возрасте $56,7 \pm 1,1$ лет с постинфарктной дисфункцией ЛЖ, осложненной желудочковой экстрасистолией (ЖЭ) II-IV градации по Lowen. Обследованные были рандомизированы в две группы: в первую группу вошли 30 больных, получавших бисопролол (фирмы «Merck», Герма-

ния) в эффективной минимальной разовой дозе $5,4 \pm 0,2$ мг, во вторую группу — 30 пациентов, получавших пропafenон (фирмы «Minden Pharma GmbH», Германия) в дозе $154,7 \pm 6,5$ мг. В исходном состоянии все пациенты были сопоставимы по основным демографическим, клиническим и гемодинамическим показателям. Диагноз ИБС верифицирован коронарографически. Клинические проявления СН варьировали в пределах II-III ФК (по NYHA), при этом ФВ ЛЖ составила в среднем в 1-ой группе $56,9 \pm 1,3\%$, во 2-ой группе $49,0 \pm 2,2\%$.

При поступлении в клинику в контрольном периоде, который составил 7 дней, больным отменяли все вазоактивные средства за исключением нитроглицерина, использовавшегося в случаях необходимости. Физическую толерантность оценивали велоэргометрически с анализом динамики прироста работоспособности тестируемых пациентов в исходном состоянии и через две недели курсовой терапии. Антиаритмическую эффективность регистрировали путем суточного мониторингирования ЭКГ по Холтеру в исходном

состоянии и после курсового лечения. Гемодинамические параметры — частоту сердечных сокращений (ЧСС), систолическое и диастолическое артериальное давление (АДс, АДд), общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) кровотоку, сердечный индекс (СИ), двойное произведение (ДП) — анализировали в исходном состоянии и после двухнедельной курсовой терапии. Индивидуальную переносимость курсовой 2-недельной терапии оценивали по индивидуальным дневникам наблюдения пациентов в клинике с анализом динамики клинических проявлений коронарной недостаточности (частоты и тяжести приступов стенокардии, потребности в НГ), основных показателей центральной гемодинамики, изменений физической толерантности и др. Особое внимание уделяли оценке характера и времени возникновения побочных эффектов.

Результаты

Через две недели курсовой монотерапии бисопрололом в средней суточной дозе $5,4 \pm 0,2$ мг при однократном приеме физическая толерантность возросла ($p < 0,001$) на 53,7%, составив в

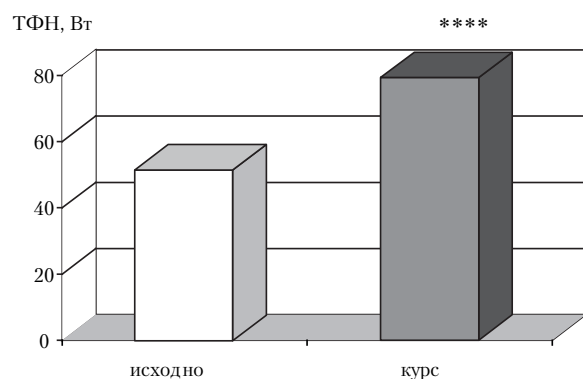


Рис. 1. Динамика физической толерантности у больных 1-й группы до и после курсового лечения бисопрололом

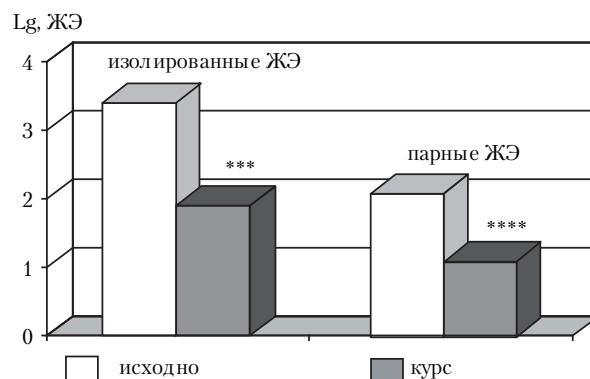


Рис. 2. Антиаритмическая эффективность курсовой терапии бисопрололом у больных 1-й группы

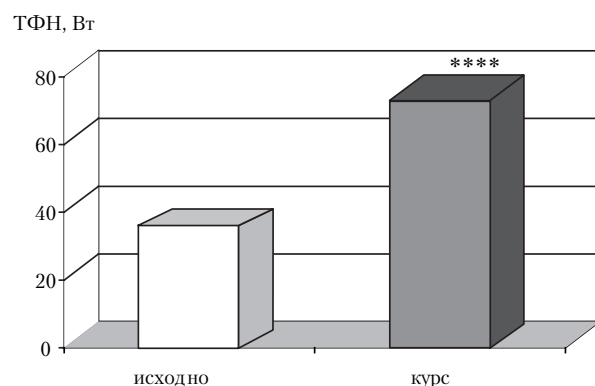


Рис. 3. Динамика физической толерантности у больных 2-й группы до и после курсового лечения пропafenоном

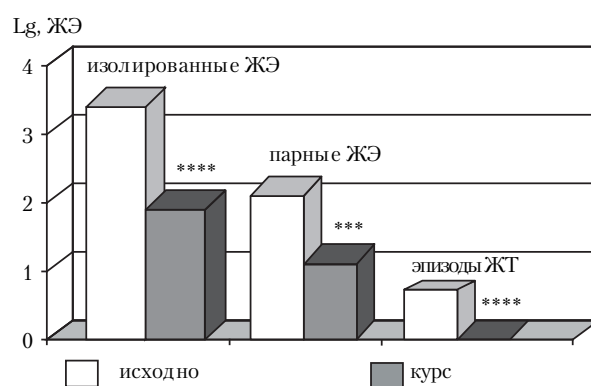


Рис. 4. Антиаритмическая эффективность курсовой терапии пропafenоном у больных 2-й группы

среднем $79,3 \pm 6,0$ Вт (Рис. 1). Этому сопутствовало уменьшение клинических проявлений СН в среднем на I ФК. Антиаритмическое влияние бисопролола проявилось высокодостоверным ($p < 0,01$) снижением lg общего суточного количества ЖЭ на 38,2% по сравнению с исходным уровнем, достигнув в среднем $2,1 \pm 0,3$ (Рис. 2). При этом lg парных ЖЭ, которые в прогностическом отношении являются весьма неблагоприятными в качестве возможного фактора риска внезапной сердечной смерти, уменьшились ($p < 0,001$) в результате курсовой двухнедельной терапии бисопрололом на 42,1%. Степень тяжести ЖЭ снизилась на две градации (по Lown) по сравнению с исходным состоянием. Антиаритмический эффект в целом по группе был достигнут в соответствии с принятыми критериями у 12 (40%) больных. Показатели центральной гемодинамики характеризовались снижением АДс на 10,2% ($p < 0,01$), АДд на 8,6% ($p < 0,02$) и АДср. на 9,3% ($p < 0,01$). ЧСС, достоверно уменьшившись на 19%, достигла $60,4 \pm 1,9$ уд./мин. Значения ДП, косвенно характеризующие аэробные энергетические затраты миокарда снизились ($p < 0,001$) в среднем на 24,2% — до $75,7 \pm 3,0$ усл. ед. СИ достоверно ($p < 0,02$) уменьшился на 13,6% по отношению к исходному уровню. При этом ОПСС возросло на 7,6% (таблица 1).

Через две недели курсовой терапии пропафе-

ноном в средней суточной дозе $464,1 \pm 6,6$ мг физическая толерантность у пациентов 2-й группы достоверно возросла на 107,2% ($p < 0,001$), достигнув по своей средней величине $72,1 \pm 6,2$ Вт (Рис. 3). Тяжесть СН снизилась на 1,25 ФК. Антиаритмическое действие в данной группе проявилось снижением частоты и тяжести желудочковых нарушений ритма сердца. Эти изменения происходили в основном за счет ЖЭ высоких градаций. Так, lg количества парных ЖЭ уменьшился в результате лечения на 62,5% ($p < 0,01$), до $0,6 \pm 0,1$, lg суточного количества ЖЭ снизился на 40% ($p < 0,001$), достигнув $2,1 \pm 0,2$ при полном устранении эпизодов неустойчивой ЖТ (Рис. 4). Степень тяжести ЖЭ снизилась в результате лечения на один уровень градации, в целом по группе варьируя в пределах II-III градации по Lown. Антиаритмический эффект был достигнут во 2-ой группе у 16 (53,3%) пациентов. Курсовая терапия пропафеноном приводила к явному улучшению большинства показателей гемодинамики: ДП снизилось ($p < 0,01$) на 21% от исходного уровня, характеризуя улучшение аэробного метаболизма в миокарде. При этом ЧСС, АДс, АДд и СИ изменились незначительно, уменьшившись на 1,7, 5,8, 4,6 и 5,3% соответственно. Значения ОПСС имели лишь тенденцию к возрастанию (таблица 1).

Побочные фармакологические эффекты в 1-й группе характеризовались повышенной сонли-

Таблица 1

**Изменения показателей внутрисердечной гемодинамики
под воздействием двухнедельной курсовой терапии бисопрололом и пропафеноном
у больных, перенесших инфаркт миокарда, осложненный желудочковыми нарушениями ритма**

Показатель	1-я группа (бисопролол, n=30)				2-я группа (пропафенон, n=30)			
	Исход	Курс	Δ%	p	Исход	Курс	Δ%	p
АДс., мм рт. ст.	134,8±2,7	121,1±3,5	-10,2	<0,01	136,1±2,0	128,2±3,1	-5,8	<0,05
АДд., мм рт. ст.	81,3±1,4	74,3±2,2	-8,6	<0,02	79,3±2,1	75,6±2,0	-4,6	>0,05
АД ср., мм рт. ст.	99,1±1,8	89,9±2,3	-9,3	<0,01	98,2±2,5	89,4±3,3	-8,9	<0,05
ЧСС, уд./мин.	74,6±1,6	60,4±1,9	-19	<0,001	69,3±2,0	68,1±2,2	-1,7	>0,05
ДП, усл. ед.	99,9±2,8	75,7±3,0	-24,2	<0,001	93,7±1,5	74,0±4,5	-21	<0,01
СИ, л/мин/м ²	2,2±0,08	1,9±0,09	-13,6	<0,02	1,9±0,1	1,8±0,1	-5,3	>0,05
ОПСС, дин×с×см ⁻⁵	1948,2±86,9	2096,7±90,0	+7,6	<0,05	2406,7±141,4	2479,8±133,5	+3	>0,05
ТФН, Вт	51,6±4,1	79,3±6,0	+53,7	<0,001	34,8±4,1	72,1±6,2	+107,2	<0,001

Примечание: АДс — систолическое артериальное давление; АДд — диастолическое артериальное давление; АД ср. — среднее артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ДП — двойное произведение; СИ — сердечный индекс; ОПСС — общее периферическое сопротивление; ТФН — толерантность к физическим нагрузкам; «+» — прирост показателя; «-» — снижение показателя; p — достоверность различий.

востью у 1 пациента (3,3%), брадикардией до 50 ударов в мин. — в 3 случаях (10%), что потребовало уменьшения дозы препарата до 2,5 мг/сут. Во 2-й группе побочные эффекты наблюдали лишь в 1 случае — усиление жалоб на перебои в работе сердца и трехкратное учащение ЖЭ (по данным суточного мониторирования ЭКГ). Действие препарата было расценено как проаритмогенное и повлекло за собой его отмену.

Выводы

1. Пролонгированный селективный β_1 -адреноблокатор бисопролол (фирмы «Merck», Германия) является безопасным антиишемическим и антиаритмическим препаратом, обеспечивающим регресс умеренно выраженной сердечной недостаточности и повышенной эктопической активности миокарда у больных с постинфарктной дисфункцией сердца.

2. Курсовое 2-недельное назначение бисопролола в индивидуально подобранной дозе $5,4 \pm 0,2$ мг/сут. хорошо переносится больными, обеспечивает антиаритмический эффект у 40% больных, повышение физической толерантности на 54%, тяжесть клинических проявлений СН снижается на один функциональный класс.

3. Курсовая профилактическая терапия антиаритмиком Ic класса пропафеноном (фирмы «Minden Pharma GmbH», Германия) в дозе $464,1 \pm 6,6$ мг/сут у 96,3% хорошо переносится, обеспечивая снижение ЖЭ на 62,5% ($p < 0,01$), повышение ТФН на 107,2% и регресс симптомов СН более, чем на один функциональный класс.

4. Побочные фармакологические эффекты бисопролола проявлялись повышенной сонливостью у 1 пациента (3,3%), брадикардией — в 10%. Побочное действие пропафенона проявилось проаритмогенным влиянием в 1 случае, повлекшим за собой его отмену.

Influence of minimal doses of bisoprolol and propafenone on regress of heart failure, ventricular arrhythmia, physical tolerance in patients with systolic dysfunction of myocardium

L.Yu. Emikan, A.T. Teplyakov, E.A. Filippov, E.A. Linok, E.V. Pushnikova, M.V. Zinevich

Influence of minimal doses of bisoprolol and propafenone on physical tolerance, ventricular arrhythmia was studied in 60 patients with heart failure (NYHA II-III class), who had proven myocardial infarction. It was found that the use of bisoprolol and propafenone ensures anti-arrhythmic affect in 40% and 53,3% of patients respectively, provides regress of dislays heart failure, significantly improves parameters of central hemodynamic and physical tolerance.

Литература

1. Антиишемические и гемодинамические эффекты, безопасность пролонгированного β_1 -адреноблокатора бисопролола у больных со стабильной стенокардией после перенесенного инфаркта миокарда / А.Т. Тепляков, А.А. Гарганеева, В.А. Калюжин и др. // Кардиология. — 2000. — № 2. — С. 17-20.
2. Бобров В.А. Желудочковые аритмии у больных с сердечной недостаточностью: механизмы возникновения, прогностическое значение, особенности лечения / В.А. Бобров, О.И. Жаринов, Л.Н. Антоненко // Кардиология. — 1994. — № 11. — С. 66-70.
3. Голицын С.П. Принципы фармакотерапии желудочковых нарушений ритма сердца / С.П. Голицын // Клиническая фармакология и терапия. — 1997. — № 6 (3). — С. 14-16.
4. Мареев В.Ю. Сердечная недостаточность и желудочковые нарушения ритма сердца: проблемы лечения / В.Ю. Мареев // Кардиология. — 1996. — № 12. — С. 4-13.
5. Ольбинская Л.И. Влияние рамирилла на желудочковую эктопическую активность сердца у больных с хронической сердечной недостаточностью / Л.И. Ольбинская, Ж.М. Сизова, И.А. Царьков // Кардиология. — 1999. — № 12. — С. 14-19.
6. Предикторы эффективности антиаритмической терапии у больных со злокачественными желудочковыми тахикардиями / Л.Ю. Нестеренко, С.А. Бакалов, И.Ю. Ефремова и др. // Кардиология. — 1998. — № 8. — С. 42-47.
7. Применение β -блокаторов в лечении хронической сердечной недостаточности. Фокус на бисопролол / Л.И. Ольбинская, Ю.Б. Белоусов, В.Ю. Мареев и др. // Кардиология. — 2000. — № 4. — С. 91-104.
8. Сравнительное исследование длительного применения соталола, метопролола и амиодарона у больных с тяжелой сердечной недостаточностью и прогностически опасными желудочковыми нарушениями ритма сердца / Ю.Н. Беленков, Д.Ф. Сангонова, Ф.Т. Агеев, В.Ю. Мареев // Кардиология. — 1996. — № 12. — С. 37-49.
9. CAST and beyond. Implications of the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial / Akhtar M., Breithardt G., Camm A.J. et al. // Circulation. — 1990. — Vol. 81. — P. 1123-1127.
10. CIBIS Investigators and Committees. A randomized trial on beta-blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) // Circulation. — 1994. — Vol. 90. — P. 1763-1765.
11. Dhein S. The proarrhythmic risk of flecainide, propafenone and lidocaine in isolated rabbit hearts / S. Dhein, A. Muller, W. Klaus // Medical Science and Research. — 1990. — Vol. 18. — P. 111-113.
12. Effect of Antiarrhythmic Therapy on Mortality in Survivors of Myocardial Infarction With Asymptomatic Complex Ventricular Arrhythmias: Basel Antiarrhythmic Study of Infarct Survival (BASIS) / F. Burkart, M. Pfisterer et al. // J. Am. Coll. Cardiol. — 1990. — Vol. 16. — P. 1711-1718.