

Влияние соталолола на проявления электрической нестабильности миокарда

О.С. Сычев, Т.В. Гетьман

ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины

Проблема эффективности и безопасности фармакотерапии нарушений сердечного ритма активно обсуждается в медицинском мире. Сведения о современных антиаритмических препаратах (ААП) базируются на их влиянии на развитие конечных точек (госпитализаций, смерти, сердечно-сосудистых событий). Данные многочисленных исследований доказывают эффективность ААП, объединяющих в себе свойства II и III групп ААП [8, 9]. Одним из таких препаратов является соталол — смесь двух стереоизомеров (D, L-соталол), на 30% обладающий бета-адреноблокирующей активностью (II класс ААП) и на 70% увеличивающий продолжительность потенциала действия кардиомиоцитов (III класс ААП) [2, 7].

Очень важным в лечении аритмии сердца является влияние ААП на вегетативную нервную систему. В ходе крупных исследований убедительно доказано, что у постинфарктных больных снижение вариабельности ритма сердца как отражение нарушений нейровегетативной регуляции хронотропной функции сердца выступает независимым предиктором повышенного риска смерти, в том числе внезапной [4, 5, 10]. Соталол — препарат, способный влиять практически на все факторы риска внезапной аритмической смерти, в том числе у лиц, перенесших инфаркт миокарда. Как и в-блокаторы, он оказывает положительное влияние на резидуальную ишемию миокарда. Благодаря его в-блокирующему действию улучшаются процессы диастолического расслабления миокарда и диастолического наполнения сердца, что благоприятно сказывается на насосной функции в целом. Соталол способен устранять электрическую нестабильность миокарда, выявляемую при внутрисердечных электрофизиологических исследованиях. Он подавляет желудочковую эктопическую активность — потенциальный триггер желудочковых тахиаритмий. Препарат положительно влияет на состояние нейровегетативной регуляции сердца [1, 3, 6].

В связи с этим было запланировано исследование, цель которого — изучение влияния соталолола на морфофункциональные характеристики пациентов с различными нарушениями ритма сердца.

Материалы и методы

В исследование было включено 62 больных в возрасте от 50 до 70 лет (средний возраст составил $57,4 \pm 1,82$ года) со следующими диагнозами: ишемическая болезнь сердца (стабильная стенокардия напряжения I-III функциональных классов) (наблюдалась у 80,7% пациентов), сердечная недостаточность I-IIA ст. (выявлена у 90,3% пациентов), гипертоническая болезнь сердца I-II ст. (встречалась у 87,1% пациентов), миокардиофиброз (отмечался у 12,9% обследованных больных). Нарушения ритма сердца наблюдались у всех пациентов, включенных в исследование. Так, желудочковая экстрасистолия отмечена у 36% пациентов, суправентрикулярная экстрасистолия — у 29,6%, пароксизмальная и персистирующая формы фибрилляции предсердий — у 44,8%, постоянная форма фибрилляции предсердий — у 27,4% обследованных больных. В исследование не включали пациентов с нарушениями атриовентрикулярной проводимости, блокадами ножек пучка Гиса, декомпенсированными сопутствующими заболеваниями, грубыми нарушениями опорно-двигательного аппарата, принимавших в последние четыре недели амиодарон и перенесших в предшествующие три месяца инфаркт миокарда. В исследование также не включали больных с изменениями электрокардиограммы (ЭКГ) покоя ишемического характера, пробежками желудочковой тахикардии при холтеровском мониторинге в силу того, что им требовалась другая схема лечения.

В госпитальный период и в дальнейшем пациентам по показаниям проводили следующую терапию: соталол (Соритмик, Киевский витаминный завод) в средней дозе $182,23 \pm 15,82$ мг/сут, ацетилсалициловая кислота (100-375 мг/сут), гидрохлортиазид (25-50 мг/сут), ингибиторы АПФ, статины по показаниям.

Для решения поставленных задач использовался комплекс современных методик, включающих, кроме клинического наблюдения и контроля ЭКГ с измерением интервала QT и артериального давления (АД), инструментальные исследования — 24-часовой холтеровский ЭКГ-мониторинг (ХМ) с анализом variability сердечного ритма (ВСР), эхокардиографию (ЭхоКГ), суточный мониторинг АД. 24-часовой ХМ был проведен с помощью рекордеров; запись подвергалась последующему компьютерному анализу. Оценка результатов осуществлялась на основании трендов — суммарных кривых отклонений сегмента ST, частоты сердечных сокращений (ЧСС), а также таблиц с почасовой распечаткой наблюдавшихся нарушений ритма. При анализе суточной ЭКГ определялись часовые и спектральные показатели ВСР.

Оценивались такие временные показатели ВСР:

- rMSSD — среднеквадратичное расхождение между длительностью соседних синусовых интервалов R-R;
- pNN50 — часть соседних синусовых интервалов R-R, которые различаются более чем на 50 мс;
- SDANN — стандартное отклонение от средней продолжительности синусовых интервалов R-R среди всех NN сегментов длительностью 5 мин;
- SDNN index — средняя для стандартных отклонений от всех средних значений длительности синусовых интервалов R-R на всех 5-минутных участках записей ЭКГ.

Нами также были оценены спектральные показатели ВСР: HF — мощность в диапазоне высоких частот (High Frequency — 0,15-0,40 Гц); LF — мощность в диапазоне низких частот (Low Frequency — 0,04-0,15 Гц); LF/HF — соотношение мощностей.

Все исследования проводились дважды — при поступлении больного в клинику (в среднем на $1,4 \pm 0,2$ сут) и через 4 недели приема соталола.

Обработка полученных результатов проводилась после образования баз данных с помощью компьютерных программ.

Результаты и обсуждение

В ходе исследования у больных, принимающих соталол на протяжении 4 недель, было отмечено достоверное влияние препарата на сердечный ритм. Средняя ЧСС по данным ХМ ЭКГ уменьшилась на фоне лечения с $78,06 \pm 1,2$ до $65,76 \pm 1,49$ уд/мин, максимальная и минимальная ЧСС — с $125,0 \pm 3,23$ до $102,43 \pm 3,76$ уд/мин ($p < 0,001$) и с $51,6 \pm 1,05$ до $46,71 \pm 0,99$ уд/мин ($p < 0,001$) соответственно; эти данные представлены в таблице 1. Кроме того, количество суправентрикулярных экстрасистол уменьшилось с $417,97 \pm 133,26$ до $216,78 \pm 89,9$ ($p < 0,001$). Также сократилось количество пробежек фибрилляции предсердий с $32,35 \pm 6,3$ до $16,38 \pm 7,93$ ($p < 0,001$). В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании, проведенном ВЖ Singh et al. (2005), было показано, что соталол наряду с амиодароном эффективен для поддержания синусового ритма после кардиоверсии у пациентов с ишемической болезнью сердца [8].

Таблица 1. Влияние соталолола на нарушения ритма сердца и показатели ВРС (по данным ХМ ЭКГ)			
Показатели	Исходно	После лечения	p
ЧСС средняя (уд/мин)	78,06±1,2	65,76±1,49	<0,001
ЧСС максимальная (уд/мин)	125±3,23	102,43±3,76	<0,001
ЧСС минимальная (уд/мин)	51,6±1,05	46,71±0,99	<0,001
Желудочковая экстрасистолия (абс.)	443,4±105,84	169,35±73,94	<0,001
Суправентрикулярная экстрасистолия (абс.)	417,97±133,26	216,78±89,9	<0,001
Пробежки фибрилляции предсердий (абс.)	32,35±6,3	16,38±7,93	<0,002
SDNN (мс)	99,26±9,25	127,37±12,86	<0,001
SDANN (мс)	123,32±11,77	127,95±11,1	НД
SDNNi (мс)	59,06±6,12	61,6±7,89	НД
RMSSD (мс)	48,82±8,83	58,38±14,95	<0,002
pNN50 (%)	15,79±3,89	18,05±5,06	<0,002
LF (мс ²)	2124,74±708,82	1322,0±517,06	<0,001
HF (мс ²)	1641,32±620,52	1281,5±614,77	<0,001
QTc (мс)	418,4±14,95	414,08±40,28	<0,01
DQT (мс)	17,26±1,68	16,48±2,15	НД

Примечание: НД – недостаточно.

Количество желудочковых экстрасистол (ЖЭ) уменьшилось с 443,4±105,84 до 169,35±73,94 (p<0,001). У больных, не имевших ЖЭ исходно, при повторном исследовании они не были зафиксированы.

В последнее время много внимания уделяют изучению особенностей нервной регуляции сердца, для чего используют метод ВРС [4]. Дисбаланс вегетативной нервной системы, который влияет на ВРС, обуславливает риск развития тяжелых осложнений. Анализ показателей ВРС до начала лечения свидетельствует о наличии дисбаланса вегетативной нервной системы у больных с нарушениями ритма сердца. Так, исходно у пациентов были пониженные временные показатели ВРС (SDNN, SDANN) и повышенные показатели тонуса симпатической и парасимпатической нервной системы (RMSSD, pNN50, LF, HF). Данные представлены в таблице 1. В ходе лечения соталолом все показатели ВРС изменились в лучшую сторону у всех больных без исключения. Так, временные показатели (SDNN, SDNNi, SDANN) после 4-недельного приема соталолола достоверно практически нормализовались — SDNN с 99,26±9,25 до 127,37±12,86 (p<0,001), SDANN с 123,32±11,77 до 127,95±11,1 (НД), SDNNi с 59,06±6,12 до 61,6±7,89 (НД). Показатели rMSSD и pNN50 возросли с 48,82±8,83 мс до 58,38±14,95 мс (p<0,001) и с 15,79±3,89 мс до 18,05±5,06 мс (p<0,002) соответственно.

Спектральные показатели ВРС под влиянием терапии снизились. Так, LF уменьшилось с 2124,74±708,82 до 1322,0±517,06 (p<0,001), HF — с 1641,32±620,52 до 1281,5±614,77 (p<0,001). Это свидетельствует о том, что у пациентов с нарушениями ритма сердца исходно был повышен тонус симпатической нервной системы и снижен тонус парасимпатической нервной системы. В ходе 4-недельного приема соталолола отмечена тенденция к снижению тонуса симпатической нервной системы и повышению тонуса парасимпатической нервной системы, то есть действие препарата можно расценивать как благоприятное для поддержания нормального автономного баланса.

Благоприятное влияние Соритмика на вегетативный баланс также привело к тому, что у обследованных больных уменьшились величины скорректированного интервала QT с $418,4 \pm 14,95$ до $414,08 \pm 40,28$ мс ($p < 0,01$) и дисперсии интервала QT с $17,26 \pm 1,68$ до $16,48 \pm 2,15$ мс (НД).

Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что 4-недельный прием соталолола не оказал достоверного влияния на структурно-функциональные показатели сердца по данным ЭхоКГ (табл. 2). Не была получена достоверная разница размеров левого предсердия, левого и правого желудочка. Однако, как видно из данных таблицы 2, отмечается тенденция к уменьшению размеров сердца и увеличению фракции выброса у больных, принимавших соталолол. Единственный показатель, по которому была получена достоверная разница, — это показатель максимальной скорости раннего наполнения левого желудочка (Е). Он увеличился с $48,29 \pm 5,76$ до $52,58 \pm 5,06$ ($p < 0,01$), что указывает на тенденцию к нормализации диастолической функции левого желудочка. Это свидетельствует о благоприятном влиянии, поскольку, как известно, у ряда больных симптомы сердечной недостаточности могут возникать вследствие диастолической дисфункции при нормальной величине фракции выброса.

Уникальное сочетание в соталололе высокой антиаритмической активности и способности к блокаде бета-адренорецепторов позволяет особенно эффективно применять этот препарат при сочетании нарушений ритма сердца и артериальной гипертензии [3, 8]. При анализе результатов, полученных в ходе исследования у больных, принимающих Соритмик на протяжении 4 недель, было отмечено достоверное снижение уровня АД. Так, среднее систолическое АД (САД) по данным суточного мониторинга АД снизилось с $133,85 \pm 2,98$ до $121,39 \pm 2,92$ мм рт. ст. ($p < 0,001$), а среднее диастолическое АД (ДАД) — с $81,93 \pm 1,92$ до $72,71 \pm 2,05$ мм рт. ст. ($p < 0,001$). Кроме того, было отмечено достоверное снижение как максимального, так и минимального АД по данным суточного мониторинга.

Полученные данные представлены в таблице 3.

Показатель	Исходно	После лечения	P
Левое предсердие (мм)	$42,36 \pm 1,44$	$42,25 \pm 1,24$	НД
Фракция выброса левого желудочка, (%)	$56,9 \pm 1,36$	$57,26 \pm 1,55$	НД
Конечнодиастолический объем (мл)	$146,86 \pm 9,35$	$146,69 \pm 8,28$	НД
Конечносистолический объем (мл)	$66,79 \pm 6,3$	$66,53 \pm 7,42$	НД
Правый желудочек (мм)	$25,59 \pm 1,04$	$25,25 \pm 0,87$	НД
E (у. е.)	$48,29 \pm 5,76$	$52,58 \pm 5,06$	$< 0,001$
A (у. е.)	$43,85 \pm 5,2$	$45,5 \pm 5,37$	НД

Показатель, мм рт. ст.	Исходно	После лечения	p
Среднее САД	$133,85 \pm 2,98$	$121,39 \pm 2,92$	$< 0,001$
Среднее ДАД	$81,93 \pm 1,92$	$72,71 \pm 2,05$	$< 0,001$
Максимальное САД	$176,18 \pm 4,28$	$153,43 \pm 3,99$	$< 0,001$
Максимальное ДАД	$109,88 \pm 2,43$	$96,79 \pm 2,58$	$< 0,001$
Минимальное САД	$104,55 \pm 2,58$	$93,5 \pm 3,0$	$< 0,001$
Минимальное ДАД	$61,15 \pm 2,33$	$52,0 \pm 2,05$	$< 0,001$

Таким образом, в результате проведенного исследования выявлено, что прием соталолола оказывает благоприятный антиаритмический эффект у больных как с наджелудочковыми,

так и с желудочковыми нарушениями ритма сердца. Достоверное уменьшение величин скорректированного интервала QT и дисперсии интервала QT наряду с благоприятным влиянием соталола на показатели ВРС позволяет сделать вывод о том, что, помимо непосредственного антиаритмического эффекта, данный препарат оказывает положительное влияние на вегетативную регуляцию тонуса сердца. Прием Соритмика благоприятно влияет на диастолическую функцию левого желудочка. Наряду с выраженным антиаритмическим эффектом прием соталола на протяжении 4 недель обеспечивает достоверное стойкое снижение средних, максимальных и минимальных величин АД, как САД, так и ДАД, при суточном мониторинге АД.

Литература

1. Ардашев В.Н., Ардашев А.В., Стеклов В.И. Лечение нарушений ритма сердца // *Медпрактика*. — М., 2005. — С. 83-86.
2. Бабаев Ф.З., Волков В.Е., Пишеницын А.И., Хежева Ф.М. Нарушения ритма сердца у пациентов с артериальной гипертензией и их контроль с помощью соталола // *Фарматека*. — 2008. — № 7. — С. 19-23.
3. Волков В.Е. Возможности рационального применения соталола в кардиологии. — *Атмосфера // Новости кардиологии*. — № 1. — 2009.
4. Дослідження варіабельності серцевого ритму у кардіологічній практиці: методичні рекомендації. К., 1990. — 24 с.
5. Лякишев А.А. Амиодарон или соталол при мерцательной аритмии // *Кардиология*. — 2005. — Т. 45. — № 8. — С. 72-75.
6. Нетьяженко В.З. Класифікації внутрішніх хвороб. Діагностичні заходи та алгоритми лікування. — К.: Асоціація лікарів-інтерністів України, 2006. — С. 31-43.
7. Рудык Ю.С., Пивовар С.Н. Основные принципы фармакотерапии аритмий: перспективы и ограничения применения соталола // *Therapia. Український медичний вісник*. — 2007. — № 4. — С. 49-52.
8. Singh B.N., Singh S.N., Reda D.J. et al. Amiodarone versus Sotalol for Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* May 5; 2005; 352:1861-1872.
9. Trabulo M., Almeida M., Caires G. et al. Experience with dl-sotalol in the treatment of supraventricular arrhythmia // *Rev. Port. Cardiol.*, 1996. — V.15. — N 10. — P. 725-729.
10. Wanless R.S., Anderson K., Joy M. Multicenter comparative study of the efficacy and safety of sotalol in the prophylactic treatment of patients with paroxysmal supraventricular tachyarrhythmias // *Am. Heart J.*, 1997. — V. 133. — № 4. — P. 441-446.

О.С. Сичов, Т.В. Гетьман

Вплив соталолу на прояви електричної нестабільності міокарду

У дослідженні вивчений вплив соталолу на морфологічно-функціональні характеристики пацієнтів з різними порушеннями ритму серця. Прийом соталолу чинить сприятливий антиаритмічний ефект у хворих з над- і шлуночковими порушеннями ритму серця. Окрім безпосереднього антиаритмічного ефекту, Соритмік чинить позитивний вплив на вегетативну регуляцію тонусу серця. Прийом Соритміку сприятливо впливає на діастолическу функцію лівого шлуночку. Прийом соталолу протягом 4 тижнів забезпечує достовірне стійке зниження середніх, максимальних і мінімальних величин АТ (САТ і ДАТ) при добовому моніторингу АТ.

Ключові слова: соталол, Соритмік, порушення ритму серця.

Sychov O., Hetman T.

Influence of sotalol on signs of myocardium electrical instability

In this study the influence of sotalol on morphological characteristics of patients with various cardiac arrhythmias was examined. Sotalol has good antiarrhythmic effect in patients with supra- and ventricular cardiac arrhythmias. In addition to direct antiarrhythmic effect Sorytmik positively influences autonomic regulation of heart tone. Administration of Sorytmik has beneficial effect on left ventricular diastolic function. Taking sotalol within 4 weeks provides significant sustained decrease in average, maximum and minimum values of blood pressure (SBP and DBP), with daily monitoring of blood pressure.

Key words: sotalol, Sorytmik, cardiac arrhythmias.