

П.Ю. Галин*, О.М. Полякова

ГБОУ ВПО «Оренбургская государственная медицинская академия», кафедра терапии, г. Оренбург

АНТИАРИТМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ β-БЛОКАТОРОВ И ИХ КОМБИНАЦИИ С ω-3 ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫМИ ЖИРНЫМИ КИСЛОТАМИ У БОЛЬНЫХ С ЭКСТРАСИСТОЛИЧЕСКОЙ АРИТМИЕЙ

Резюме

У 102 больных хронической ИБС с желудочковой экстрасистолией проведена оценка эффективности лечения бисопрололом и метопрололом и их комбинацией с ω-3 ПНЖК. Лечение желудочковой экстрасистолии у больных ИБС бисопрололом эффективнее по сравнению с метопрололом, в том числе и при комбинации их с Омакором. При сочетании наджелудочковой экстрасистолии со снижением ВСП предпочтение следует отдавать метопрололу.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, экстрасистолия, бисопролол, метопролол, Омакор.

Abstract

Antiarrhythmic efficacy of β-blockers and their combinations with a ω-3 polyunsaturated fatty acids in patients with extrasystolic arrhythmia. We carried out a comprehensive evaluation of efficacy of bisoprolol and metoprolol and their combination with n-3 unsaturated fatty acids (Omacor) in patients with ventricular extrasystole and coronary artery disease. One hundred and two patients with CAD and ventricular extrasystole grade II-V (Ryan) were enrolled in randomized study. They were randomly distributed into two groups and treated with bisoprolol, metoprolol and their combination with omacor for one month each of them. Bisoprolol and its combination with omacor were more effective than metoprolol and metoprolol + Omacor combination. Metoprolol and metoprolol + Omacor may be useful with supraventricular extrasystole and/or low heart rate variability.

Key words: coronary artery disease, extrasystole, bisoprolol, metoprolol, Omacor.

β-АБ — β-адреноблокаторы, ω-3 ПНЖК — ω-3 полиненасыщенные жирные кислоты, ВСП — вариабельность сердечного ритма, ЖЭ — желудочковые экстрасистолы, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КДО — конечный диастолический объём, КДР — конечный диастолический размер, КСО — конечный систолический объём, КСР — конечный систолический размер, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Экстрасистолическая аритмия, особенно высоких градаций, считается прогностически неблагоприятной и, по данным ряда авторов [7], может способствовать повышению риска внезапной смерти больных ИБС. При этом их терапия представляет определённые сложности, начиная с определения необходимости лечения экстрасистолической аритмии до выбора антиаритмических средств, большинство из которых обладают проаритмогенным действием [4]. В связи с этим препаратами выбора для лечения экстрасистолической аритмии считаются β-АБ и при необходимости препараты III класса, такие как Кордарон и Соталол, увеличивающие выживаемость больных с желудочковыми нарушениями ритма при органических заболеваниях сердца [5].

Оптимальная тактика ведения пациентов с частой желудочковой экстрасистолией, у которых

нет показаний для установки имплантируемого кардиовертер-дефибриллятора, считается неотработанной, так же как и нет чётких практических рекомендаций по выбору препарата среди β-АБ с антиаритмических позиций. Вышесказанное обуславливает необходимость проведения сравнительной эффективности β-АБ для лечения экстрасистолии, особенно желудочковой, а также поиск новых фармакологических методов повышения эффективности антиаритмической терапии. С этих позиций определённый интерес представляют ω-3 ПНЖК, лекарственным препаратом которых является Омакор. В проведённых многоцентровых исследованиях GISSI-Prevenzione (1999) и GISSI-HF (2008) применение препарата Омакор привело к снижению смертности, в том числе внезапной, что отчасти объяснялось возможным антиаритмическим эффектом ω-3 ПНЖК [4, 6].

* Контакты. E-mail: pgalin@yandex.ru. Телефон: (353) 231-54-33

Таблица 1. Влияние β -АБ на экстрасистолическую аритмию, ВСР и центральную гемодинамику у больных ИБС

Экстрасистолические параметры	Пациенты, получающие метопролол		Пациенты, получающие бисопролол		
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
Количество наджелудочковых экстрасистол за сутки ($M \pm \sigma$)	1367,4 \pm 1776,1	245,5 \pm 336,1*	1097,3 \pm 1607,5	724,0 \pm 1941,2*	
Количество желудочковых экстрасистол за сутки ($M \pm \sigma$)	7112,6 \pm 5448,4	2815,0 \pm 5249,1*	8279,8 \pm 6146,3	1545,8 \pm 3551,3**	
Градация желудочковой экстрасистолии (количество больных, %)	0	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
	I	0 (0%)	11 (17,2%)	10 (26,3%)	
	II	3 (4,7%)	24 (37,5%)	5 (15,2%)	19 (50,0%)
	III	8 (12,5%)	5 (4,7%)	3 (7,9%)	3 (7,9%)
	IVa	25 (39,1%)	9 (14,1%)	17 (44,7%)	2 (5,3%)
	IVb	18 (28,1%)	13 (20,3%)	9 (23,7%)	4 (10,5%)
	V	40 (56,6%)	4 (6,3%)	4 (10,5%)	0 (0%)
Некоторые типы ЖЭ (количество больных, %)	Ранние	41 (64,1%)	15 (23,4%)*	20 (52,6%)	5 (13,2%)*
	Парные	52 (81,2%)	22 (34,4%)*	30 (78,9%)	6 (15,8%)*
	Групповые	26 (40,6%)	11 (17,2%)*	11 (28,9%)	5 (13,2%)
Интегральный показатель ВСР, % ($M \pm \sigma$)	60,5 \pm 22,27	72,7 \pm 21,43*	56,3 \pm 16,95	62,0 \pm 20,42*	
ФВ, % ($M \pm \sigma$)	42,6 \pm 5,4	46,8 \pm 7,2*	42,8 \pm 5,4	49,9 \pm 6,0**	

Примечание: * — $p < 0,05$ при сравнении показателей до и после лечения; ** — $p < 0,05$ при сравнении показателей пациентов, получающих метопролол и бисопролол.

Цель исследования: сравнительная оценка антиаритмической эффективности различных β -АБ (бисопролол, метопролола тартрат) и их комбинаций с ω -3 ПНЖК у больных с экстрасистолической аритмией ишемической этиологии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 102 пациента с хронической ИБС, сопровождающейся желудочковой экстрасистолией II–V градаций по Ryan, со стабильной стенокардией напряжения II и III ФК, не получавших постоянно β -АБ не менее чем 3 месяца до начала исследования.

Среди обследованных были: 61 мужчина (59,8%), 41 женщина (40,2%); средний возраст — 55,6 \pm 7,91 года. Больных с постинфарктным кардиосклерозом (41 человек (40,2%)) включали, если давность перенесенного инфаркта миокарда превышала один год до начала исследования. Среди взятых под наблюдение пациентов артериальная гипертония наблюдалась у 74 человек (72,5%).

У всех пациентов экстрасистолы были симптомными, т.е. сопровождались жалобами на перебои в работе сердца, ощущение пауз, замирания, остановки сердца.

Диагностику проводили в соответствии с Национальными рекомендациями по диагностике и лечению стабильной стенокардии (2008), используя, кроме клинических данных, запись ЭКГ в 12-ти стандартных отведениях, велоэргометрию, холте-

ровское мониторирование ЭКГ, эхокардиографическое исследование.

Пациенты, которым назначали систематический приём того или иного β -АБ, были рандомизированы по возрасту, полу, тяжести желудочковой экстрасистолии по Ryan (в 81,4% случаев IVa–V градаций) и количественной её характеристике, клиническим и инструментальным признакам наличия ХСН и её ФК, величине артериального давления, числу эпизодов и длительности за сутки болевой и безболевой ишемии миокарда, базисной терапии (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, нитраты и др.).

В 1-й группе, состоящей из 64 пациентов, в качестве антиаритмического и антиишемического средства применяли метопролола тартрат (Эгилок, Egis) в средней дозе 59,8 \pm 24,61 мг/сут. Во 2-й группе, состоящей из 38 пациентов, использовали бисопролола фумарат (Конкор, Takeda) в средней дозе 8,9 \pm 2,14 мг/сут.

Через месяц терапии β -АБ больным дополнительно назначали не менее чем на 28 дней ω -3-ПНЖК (Омакор) в дозе 1,0 г/сут. Все исследования выполняли до начала терапии, через 1 месяц приёма β -АБ и через 1 месяц после начала лечения Омакором.

При анализе данных применялись методы непараметрической статистики. Достоверность изменения показателей на фоне терапии определялась с помощью непараметрических критериев Манна–Уитни, Вилкоксона, точного критерия Фишера с установленным уровнем значимости $p < 0,05$.

Таблица 2. Влияние Омакора на экстрасистолическую аритмию, ВСП и центральную гемодинамику у больных ИБС

Экстрасистолические параметры	Пациенты, получающие метопролол		Пациенты, получающие бисопролол		
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
Количество наджелудочковых экстрасистол за сутки (M ± σ)	245,5 ± 356,1	370,7 ± 1760,7*	724,0 ± 1941,2	599,5 ± 1695,8	
Количество желудочковых экстрасистол за сутки (M ± σ)	2815,0 ± 5249,1	1049,7 ± 2285,1*	1545,8 ± 3551,3 [^]	155,2 ± 241,8**	
Градация желудочковой экстрасистолии (количество больных, %)	0	0 (0%)	5 (7,8%)	0 (0%)	1 (2,6%)
	I	11 (17,2%)	23 (35,9%)	10 (26,3%)	28 (73,7%)
	II	24 (37,5%)	24 (37,5%)	19 (50,0%)	8 (21,1%)
	III	3 (4,7%)	2 (3,1%)	3 (7,9%)	0 (0%)
	IVa	9 (14,1%)	7 (10,9%)	2 (5,3%)	0 (0%)
	IVb	15 (20,3%)	3 (4,7%)	4 (10,5%)	1 (2,6%)
	V	4 (6,3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Некоторые типы ЖЭ (количество больных, %)	Ранние	15 (23,4%)	3 (4,7%)*	5 (13,2%)	3 (7,9%)
	Парные	22 (34,4%)	10 (15,6%)*	6 (15,8%)	1 (2,6%)
	Групповые	11 (17,2%)	4 (6,3%)	5 (13,2%)	1 (2,6%)
Интегральный показатель ВСП, % (M ± σ)	72,7 ± 21,43	74,8 ± 24,14	62,0 ± 20,42	64,3 ± 18,93 [^]	
ФВ, %	46,8 ± 7,2	50,2 ± 5,7*	49,9 ± 6,0 [^]	51,6 ± 5,2 [^]	

Примечание: * — $p < 0,05$ при сравнении показателей до и после лечения; [^] — $p < 0,05$ при сравнении показателей пациентов, получающих различные β1-адреноблокаторы.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Через месяц после контролируемого приёма метопролола или бисопролола констатировано улучшение состояния больных: стали меньше беспокоить ощущения перебоев в работе сердца, пауз, замирания, чувства остановки сердца и достоверно улучшились соответствующие эхокардиографические показатели центральной гемодинамики (табл. 1).

Кроме того, уменьшились частота и продолжительность приступов стенокардии и количество эпизодов безболевого ишемии миокарда и их длительность за сутки ($p < 0,05$). Уменьшилась выраженность субъективного восприятия экстрасистолии, хотя ЖЭ продолжали регистрироваться у всех больных, а наджелудочковые исчезли только у 3 больных в группе, принимавших метопролол.

В обеих группах количество наджелудочковых и желудочковых экстрасистол за сутки резко снизилось ($p < 0,001$), значительно уменьшилась тяжесть ЖЭ по градации Ryan и продолжительность их в течение суток, при этом значительно реже возникали и ранние, и групповые, и парные экстрасистолы ($p < 0,05$).

Благоприятное влияние β-АБ на электрическую нестабильность сердца проявилось также улучшением интегрального показателя ВСП, снижение которого отмечалось достоверно реже после приёма обоих β-АБ ($p < 0,05$), но при этом после приёма метопролола среднее значение указанного показателя достигало нормы ($72,7 \pm 21,43\%$), а после приёма бисопролола оставалось ниже нормы ($62,0 \pm 20,42\%$).

По видимому, метопролол обладает более выраженным нормализующим влиянием на данный показатель по сравнению с бисопрололом, т.к. полностью объяснить различия анализируемого влияния только тем, что в группе лечения бисопрололом интегральный показатель ВСП был несколько ниже, чем среди принимавших бисопролол, не представляется возможным.

В то же время при сравнении анализируемых показателей, характеризующих экстрасистолию, оказалось, что на фоне лечения бисопрололом количество ЖЭ стало значительно меньше ($p = 0,02$) и они оказались менее высоких градаций по Ryan ($p = 0,02$), чем после приёма метопролола.

Ни в одном случае не выявлено проаритмического действия применяемых β-АБ, что согласуется со сведениями литературы, подытоженными А.В. Ардашевым и В.Н. Ардашевым [2]. Антиаритмический эффект, антиишемическое, антигипертензивное действие, «парадоксальное», казалось бы, позитивное влияние на показатели центральной гемодинамики (особенно при исходных признаках ХСН) также согласуются с данными литературы [2].

В связи с тем, что желудочковая экстрасистолия сохранялась у всех больных на фоне систематического использования β-АБ, в обеих группах всем пациентам курс лечения был продолжен с добавлением в течение следующего месяца препарата ω-3 ПНЖК в суточной дозе 1 г.

В зависимости от β-АБ, на фоне лечения которым к комплексной терапии добавляли Омакор, имелись достоверные различия по количеству ЖЭ, а также

по их тяжести (табл. 2). Все три показателя были «лучше» у больных после лечения бисопрололом и Омакором ($p < 0,05$); так, количество ЖЭ было значительно меньше, чем у пациентов, принимавших метопролол и Омакор ($155,2 \pm 241,8$ и $1049,7 \pm 2285,1$ соответственно; $p = 0,019$). Хотя ЖЭ исчезли у 5 больных 1-й группы (7,8% случаев) и только у 1 — 2-й группы (2,6% случаев), итоговая тяжесть аритмии всё же была достоверно меньше у больных 2-й группы ($p = 0,03$), т.к. в этой группе тяжёлая аритмия (IVB по градации Ryan) сохранялась лишь у 1 больного (2,6%), а у остальных отмечались экстрасистолы только I (73,6% случаев) и II (21,4% случаев) градаций.

В то же время у больных 1-й группы прогностически неблагоприятные аритмии (III и IV градации) имели место в 18,7% случаев, а экстрасистолы I и II градации — в 35,9 и 37,5% случаев соответственно.

Кроме этого, после лечения бисопрололом и Омакором были достоверно лучше две количественные характеристики эхографических показателей центральной гемодинамики: КСО был достоверно меньше ($p = 0,006$), а ФВ ЛЖ достоверно выше ($p = 0,02$), чем у больных, получавших метопролол и Омакор.

После включения в терапию Омакора интегральный показатель ВСР незначительно возрос у пациентов обеих групп, оставаясь в пределах нормы у больных 1-й группы и не «дотягивая» до нормы во 2-й группе.

Полученные результаты соответствуют данным литературы об уменьшении электрической нестабильности миокарда, вызванной ишемией, на фоне лечения препаратом ω -3 ПНЖК [8] и относительно его антиаритмического эффекта, проявляющегося увеличением ВСР [9]. При этом влияние комбинации бисопролола и Омакора на показатели кардиопротекции и антиаритмические эффекты оказалось более значимым по сравнению с сочетанием Омакора с метопрололом, за исключением интегральной оценки ВСР.

Таким образом, результаты настоящего исследования не только подтверждают высокую антиаритмическую и кардиопротективную эффективность современных β -АБ метопролола и бисопролола, потенцирующее влияние на эти показатели подключения препарата ω -3 ПНЖК Омакора, но и обосновывают дифференцирование применения названных медикаментов.

Предпочтение в большинстве случаев следует отдавать бисопрололу и его комбинации с Омакором. Однако при исходно низком интегральном показателе ВСР, преобладании у больных ИБС желудочковых экстрасистол целесообразно назначать метопролол и его комбинацию с Омакором.

Выводы

При выборе β -АБ в качестве антиаритмического средства у больных с экстрасистолической аритмией ишемического генеза предпочтение следует отдать бисопрололу при желудочковой экстрасистолии любых градаций по Ryan, метопрололу — при суправентрикулярной и желудочковой экстрасистолии невысоких градаций на фоне сниженной ВСР.

Использование бисопролола и его комбинации с Омакором сопровождается в большей степени уменьшением градаций желудочковой экстрасистолии и улучшением параметров центральной гемодинамики, чем применение метопролола и его комбинации с Омакором, что необходимо учитывать при лечении больных ИБС с желудочковой экстрасистолией, систолической дисфункцией левого желудочка и ХСН.

Ⓐ

Список литературы

1. Ардашев А.В., Ардашев В.Н. Клиническая аритмология. М.: Медпрактика-М, 2009. 1220 с.
2. Ивлева А.Я. Различия фармакологических свойств бета-адреноблокаторов и их клиническое различие // Consilium medicum. 2003. № 11. С. 641–648.
3. Национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008. № 7. Приложение 4.
4. Перспективы применения препарата омега-3 ПНЖК (Омакор) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Обзор исследования GISSI-HF по материалам издания The Lancet // Обзоры клинической кардиологии. 2009. № 17. С. 2–8.
5. Epstein A.E., DiMarco J.P., Ellenbogen K.A. et al. ACC/AHA, HRS 2008 Guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities // Circulation. 2008. Vol. 117. e350–e408.
6. GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial // Lancet. 1999. Vol. 354. P. 447–455.
7. Hemingway H., Malik M., Marmot M. Social and psychosocial influences on sudden cardiac death, ventricular arrhythmia and cardiac autonomic function. // European Heart Journal. 2001. Vol. 22. P. 1082–1101.
8. Marchioli R., Rupp H. Высокоочищенные омега-3 жирные кислоты как средство вторичной профилактики инфаркта миокарда: перевод с английского. М.: Медицина, 2006. 69 с.
9. Rupp H., Verboom C.-N., Jaeger B. Saving lives post-MI: highly purified omega-3 PUFAs for the prevention of sudden death // Journal of Clinical and Basic Cardiology. 2002. Vol. 5. P. 209–214.

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.