

И.В.Нестерова, Е.А.Лясникова, М.Ю.Ситникова, А.О.Недошивин

АРИТМОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ПРИ СОХРАНЕННОМ СИНУСОВОМ РИТМЕ И ПОДХОДЫ К ЕЕ УЛУЧШЕНИЮ

НИИ кардиологии имени В.А.Алмазова МЗ РФ, Санкт-Петербург

С целью изучения динамики нарушений ритма сердца у больных с хронической сердечной недостаточностью II-III функционального класса ишемической этиологии на фоне терапии β -адреноблокаторами (метопролола тартратом и небивололом) и триметазидином обследовано 58 больных в возрасте 42-71 лет.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, нарушения ритма сердца, вариабельность сердечного ритма, метопролола тартрат, небиволол, триметазидин.

To study the dynamics of arrhythmias of the patients with the II-III-functional-class heart failure due to coronary heart disease at the background of treatment with beta-blockers (Metoprolol and Nebivolol) and Trimetazidine, 58 patients of the age of 42-71 years were examined.

Key words: coronary heart disease, chronic heart failure, cardiac arrhythmias, heart rate variability, Metoprolol, Nebivolol, Trimetazidine.

Нарушения ритма сердца регистрируются у большинства больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Аритмии осложняют течение ХСН и ухудшают прогноз заболевания. По данным многоцентровых исследований у больных с ХСН первое место по частоте занимает фибрилляция предсердий (95%), второе место – различные виды желудочковых аритмий (ЖА): желудочковая экстрасистолия (ЖЭ) в 80% случаев, пароксизмы неустойчивой желудочковой тахикардии (ПЖТ) – в 40% [1, 2].

Основываясь на результатах исследований САМИАТ и ЕМИАТ, препаратом выбора лечения аритмий у больных с ХСН следует считать амиодарон, применение которого значительно снижает риск аритмической смерти [3, 4]. Определенные надежды возлагаются и на базисные средства, применяемые для терапии ХСН и, в первую очередь, на группу β -адреноблокаторов (β -АБ). У больных с ХСН рекомендованы к применению три β -АБ: карведилол, бисопролол и метопролола сукцинат (CR/XL) [5]. В повседневной практике в России метопролол применяется наиболее часто в виде тартрата (IR, быстро высвобождающаяся форма) и значительно реже в виде сукцината (CR/XL, с контролируемым высвобождением). Сведения об эффективности и переносимости метопролола тартрата (IR) и небиволола у больных с ХСН противоречивы и недостаточны. В то же время возможность использования небиволола, отчетливо улучшающего эндотелиальную функцию, представляется перспективной в лечении нарушений ритма у больных с ХСН.

Одним из направлений в терапии нарушений ритма сердца у больных с ХСН является использование лекарственных препаратов, влияющих на метаболизм ишемизированных кардиомиоцитов [6]. К этой группе лекарственных средств относится триметазидин. Препарат оказывает цитопротекторное, противоишемическое и антигипоксическое действие, ослабляет негативное действие свободнорадикального окисления [7, 8], которое поддерживает электрическую нестабильность миокарда и способствует появлению нарушений ритма сердца [1, 9, 10]. Антиаритмические эффекты триметазидина в настоящее время мало изучены.

В связи с этим целью настоящего исследования явилось изучение особенностей динамики аритмологической характеристики у больных с ХСН ишемической этиологии на фоне терапии β -АБ (метопролола тартратом и небивололом), а также на фоне курсового лечения триметазидином.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 58 мужчин в возрасте 42-71 лет (в среднем $61,1 \pm 2,0$ года), с ишемической болезнью сердца (ИБС) и стабильным течением ХСН II-III функционального класса (ФК) (NYHA, 1964), в среднем ФК ХСН составлял $2,6 \pm 0,1$. Необходимым критерием включения в исследование было наличие фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) менее 45% (по методу Simpson), синусовый ритм по данным суточного мониторирования (СМ) ЭКГ, стандартная терапия в течение 14 дней, представленная ингибиторами АПФ, диуретиками, нитратами, дезагрегантами. В исследование не включались пациенты с нестабильным клиническим состоянием – инфаркт миокарда (ИМ) и/или инсульт в предшествующие 2 месяца, острым коронарным синдромом, с систолическим артериальным давлением менее 100 мм рт. ст., атриовентрикулярной (АВ) блокадой, превышающей I степень, инсулинозависимым сахарным диабетом, значимыми обструктивными заболеваниями легких.

Для оценки эффектов β -АБ 38 больных были рандомизированы на 2 группы: 21 пациент, которым назначался дополнительно к стандартной терапии метопролола тартрат (IR) («Эгилок», EGIS; в дальнейшем – метопролол) и группа из 17 пациентов, которым назначался небиволол («Небилет», BERLIN-CHEME AG). Метопролол назначали, начиная с 6,25 мг 2 раза в сутки, с постепенным титрованием до максимально переносимой дозы. Среднесуточная доза метопролола составила 54,4 мг. Небиволол назначался в дозе 1,25 мг 1 раз в сутки, с последующим титрованием. Среднесуточная доза небиволола составила 2,3 мг.

Пациенты обеих групп были сопоставимы по клиническим характеристикам, которые представлены в табл. 1. Терапия продолжалась 4 месяца.

Клиническая характеристика больных.

Показатель	Терапия метопрололом	Терапия небивололом	Терапия триметазидином
Возраст, лет	58±2	61±2	61±1,5
ИМ в анамнезе (%)	85	100	90
Гипертоническая болезнь (%)	85	82	83
ФК ХСН	2,5±0,1	2,8±0,1	2,8±0,1
САД "офисное" мм рт. ст.	134±1,5	129±3,5	126±1,4
ДАД "офисное" мм рт. ст.	82±3,2	84±2,1	78±3,8

где САД - систолическое, а ДАД - диастолическое артериальное давление.

Для оценки влияния триметазида («Предуктал», Servier) на характеристику аритмий 20 больных с ХСН были включены в открытое проспективное исследование с перекрестным дизайном. Пациентов случайным образом распределяли на две подгруппы, в которых попеременно в течение двух 3-месячных периодов (терапии триметазидином и контрольного) проводили либо только стандартную терапию, либо стандартную терапию в сочетании с триметазидином внутрь по 20 мг 3 раза в день.

Исходно и по завершении терапии выполнялось СМ ЭКГ с оценкой вариабельности ритма сердца (ВРС). Мониторирование ЭКГ осуществлялось с помощью системы «Кардиотехника-4000» (Инкарт, Санкт-Петербург) в течение 24 (23,44±0,02) часов. Анализировали следующие виды аритмий: одиночные суправентрикулярные экстрасистолы (СЭ), парные СЭ; одиночные желудочковые экстрасистолы (ЖЭ); ЖЭ высоких градаций по B.Lowen (ЖЭВГ): парные, типа R/T, политопные ЖЭ, эпизоды аллоритмии; пароксизмы суправентрикулярной тахикардии (ПСТ), пароксизмы желудочковой тахикардии (ПЖТ).

Методика анализа ВРС соответствовала требованиям измерения, разработанным Рабочей группой Европейского Кардиологического Общества и Северо-Американского общества стимуляции и электрофизиологии [11, 12]. При анализе ВРС рассчитывали стандартные показатели: SDNN (мс) – стандартное отклонение всех синусовых интервалов; RMSSD (мс) – среднеквадратичное различие между продолжительностью соседних синусовых интервалов R-R; pNN50 (%) - доля соседних синусовых интервалов R-R, которые различаются более чем на 50 мс; HF (мс²) – мощность колебаний в диапазоне высоких частот (0,15-0,4 Гц); LF (мс²) – мощность колебаний в диапазоне низких частот (0,04-0,15 Гц); VLF (мс²) – мощ-

Таблица 1.

ность колебаний в диапазоне очень низких частот (0,003-0,04 Гц); LF/HF - отношение мощности в диапазоне низких частот к мощности в диапазоне высоких частот для сравнения степени симпатических и вагусных влияний.

Влияние парасимпатического отдела вегетативной нервной системы определяется значениями показателей RMSSD и pNN50, HF, а показатель LF преимущественно отра-

жает активность симпатического отдела вегетативной нервной системы.

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась при помощи пакета программ Statistica 5,0. Изучение показателей ВРС проводилось с использованием критериев Уилкоксона и Манна-Уитни при изучении показателей внутри групп и сравнении независимых выборок.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты суточного мониторирования ЭКГ представлены в табл. 2. У 92% больных исходно регистрировались одиночные СЭ, у 46% - парные СЭ, у 100% одиночные ЖЭ и у 89% ЖЭВГ. ПСТ встречались у 17% пациентов, а ПЖТ в 40%. Количество одиночных СЭ и ЖЭ в час было патологическим: более 30 экстрасистол в час. Временные и спектральные показатели ВРС были низкими.

Результаты терапии β-АБ.

Основной причиной, ограничивающей титрацию метопролола, служило развитие выраженной синусовой брадикардии и появление нарушений проводимости. У 2-х больных на дозовом уровне 50 мг/сутки регистрировалась транзиторная АВ-блокада II ст. Мобиз I, которая при уменьшении дозы метопролола до 37,5 мг/сутки не возобновлялась. У одного пациента при приеме метопролола в дозе 25 мг/сутки были выявлены эпизоды остановки синусового узла с паузами более 3-х сек., что потребовало отмены препарата. Основной причиной, ограничивавшей титрацию небиволола, служило развитие артериальной гипотензии. У 2-х больных на дозовом уровне 1,25 мг/сутки развилась клинически значимая артериальная гипотензия: систолическое АД снизилось до 92 мм рт. ст. и сопровождалось головокружением, «потемнением в глазах». У этих пациентов небиволол был отменен.

Таблица 2.

Характеристика показателей вариабельности ритма сердца и количества аритмий у больных до начала терапии бета-блокаторами и триметазидином (M±m).

Суправентрикулярные аритмии		Желудочковые аритмии		Показатели ВРС	
Одиночные СЭ за сутки	824,4±440,5	Одиночные ЖЭ за сутки	1616,2±489,8	SDNN(мс)	38,7±5,2
Одиночные СЭ в час	35,8±19,1	Одиночные ЖЭ в час	70,2±21,3	RMSSD (мс)	17,2±7,7
Парные СЭ за сутки	12,1±9,7	ЖЭВГ за сутки	76,8±30,1	LF (мс)	283,4±36,7
ПСТ за сутки	3,0±1,8	ПЖТ за сутки	2,3±0,9	HF (мс)	65,0±24,3

Здесь и далее СЭ – суправентрикулярные, ЖЭ - желудочковые экстрасистолы, ПСТ - пароксизмы суправентрикулярной, ПЖТ - желудочковой тахикардии; ЖЭВГ – ЖЭ высоких градаций.

Таблица 3.

Характеристика показателей variability ритма сердца и аритмий у больных ХСН, на фоне терапии бета-блокаторами (M±m).

Показатель	Терапия метопрололом		Терапия небивололом	
	Исходно	Через 4 мес.	Исходно	Через 4 мес.
ЧСС днем, уд/мин	81,1±2,8	63,5±2,3*	77,1±2,1	73,7±1,54
Одиночные СЭ за сутки	1031,1±352,1	256,4±57,3*	1354,1±949,6	221,9±95,2*
Парные СЭ за сутки	13,4±9,6	7,3±3,2	20,5±18,1	3,67±0,8
Одиночные ЖЭ за сутки	1639,4±631,2	348,9±103,2*	1776,8±105,4	1282,1±895,0
ПЖТ за сутки	2,8±0,5	1,1±0,3*	2,1±0,51	2,3±0,7
SDNN (мс)	37,8±6,1	53,1±4,4*	39,1±4,1	53,3±5,3*
RMSSD (мс)	16±6,7	22,6±6,2	21,8±9,8	25,1±8,6
LF (мс²)	319,2±48,5	182,7±31,4*	293,2±37,1	172,3±24,2*
HF (мс²)	40,2±25,3	115,6±28,4*	110,7±20,2	165,3±25,4
LF/HF	7,9±1,9	1,58±1,1*	2,6±1,8	1,04±0,95

где * - $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными, ЧСС – частота сердечных сокращений.

В процессе лечения β-АБ отмечалось улучшение клинической картины ХСН. ФК ХСН уменьшился с $2,5 \pm 0,1$ до $1,9 \pm 0,1$ ($p < 0,001$) в группе больных, получавших метопролол, и с $2,8 \pm 0,1$ до $2,2 \pm 0,1$ ($p < 0,001$) в группе больных, получавших небиволол. Субъективное улучшение самочувствия в виде уменьшения утомляемости и одышки при нагрузке отметили все больные. Летальных исходов и госпитализаций в ходе исследования β-АБ зарегистрировано не было.

Результаты суточного мониторирования ЭКГ представлены в табл. 3. Средняя частота сердечных сокращений (ЧСС) днем на фоне терапии метопрололом снижалась на 21,7% ($p < 0,001$). В группе больных, получавших небиволол, исходно и на фоне терапии средняя ЧСС днем достоверно не изменялась и составляла $77,1 \pm 2,1$ и $73,7 \pm 1,54$ ударов в минуту, соответственно. Изменений в средних значениях ЧСС в ночные часы у больных, получавших тот или иной β-АБ, не отмечалось.

В группе больных, получавших метопролол, среднее количество одиночных СЭ и ЖЭ (за сутки и за один час) достоверно уменьшалось на 75,1% и 75,5% и на 78,7% и 78,8% соответственно ($p < 0,05$). В группе больных, получавших небиволол, достоверно уменьшалось только количество одиночных СЭ за сутки (на 83,6%; $p < 0,05$).

Парные СЭ, ЖЭВГ наблюдались у половины больных. На фоне терапии β-АБ среднее количество данных видов аритмий не изменялось. У 4-х пациентов из группы больных, получавших метопролол, и у 2-х пациентов из группы больных, получавших небиволол, регистрировались короткие ПСТ, которые сохранялись на фоне приема β-АБ.

До начала терапии у 45% больных регистрировались пароксизмы неустойчивой ЖТ среднее их количе-

ство составляло $2,5 \pm 0,5$ в сутки и не различалось в подгруппах различных β-АБ. На фоне терапии метопрололом количество ПЖТ уменьшилось на 60,7% ($p < 0,05$), В группе небиволола этот показатель не претерпел изменений.

Оценка ВРС показала, что по сравнению с нормой у больных с ХСН значения SDNN, RMSSD, pNN50 были низкими (табл. 3). На фоне терапии метопрололом и небивололом отмечалось увеличение SDNN на 28,8% и на 26,6%, соответственно ($p < 0,05$). При этом на фоне терапии метопрололом регистрировалось как увеличение мощности в диапазоне HF (на 65,2%), так и снижение мощности в диапазоне LF (на 74,2%, $p < 0,05$), а на фоне терапии небивололом отмечено лишь снижение мощности в диапазоне LF на 41,2% ($p < 0,05$). Значимого влияния на мощность HF небиволол не оказывал.

Результаты терапии триметазидином

Терапия триметазидином сопровождалась улучшением общего самочувствия и уменьшением выраженности клинических проявлений ХСН. ФК ХСН после курса триметазидина составлял $2,3 \pm 0,2$, в то время как исходно и по завершению контрольного периода ФК ХСН составлял $2,9 \pm 0,1$ ($p < 0,05$). Значимого влияния на динамику ЧСС терапия триметазидином не оказывала (табл. 4).

Таблица 4.

Характеристика нарушений ритма сердца у больных ХСН, получавших терапию триметазидином.

Показатель	Исходно		После курса терапии		После контрольного периода	
	M±m	Частота	M±m	Частота	M±m	Частота
ЧСС днем, уд/мин	82,1±4,5	-	78,5±2,8	-	71,3±4,5	-
ЧСС ночью, уд/мин	67,6±3,5	-	66±2,5	-	61,6±2,5	-
Одиночные СЭ за сутки	88,2±20,9	0,94	36,9±8,7*, **	0,69*, **	92,3±20,4	1,0
Парные СЭ за сутки	2,4±1,4	0,53	1,9±1,0	0,69	2,61±1,9	0,82
Одиночные ЖЭ за сутки	1432,4±732,9	1,0	1099,5±378,9	0,93	1913,2±804,3	1,0
ЖЭВГ за сутки	83,7±27,6	0,94	20,6±16,8*	0,61*, **	43,8±24,5	0,82
ПСТ за сутки	2,0±1,2	0,17	3,6±2,9	0,15	3,6±1,5	0,27
ПЖТ за сутки	2,0±1,76	0,35	-	-	2,2±0,64	0,45

где * - $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными, ** - $p < 0,05$ по сравнению с данными полученными после контрольного периода

После курса терапии триметазидином отмечалось уменьшение количества больных с одиночными СЭ на 69% ($p<0,05$) и ЖЭВГ на 61% ($p<0,05$). Количество одиночных СЭ и ЖЭВГ после курса терапии на фоне терапии снижалось на 58,1% и 75,4% ($p<0,05$), а ПЖТ на 100% ($p<0,05$). Достоверной динамики частоты и количества ПСТ после лечения цитопротектором выявлено не было. По завершении контрольного периода у всех больных вновь регистрировались СЭ, их количество увеличивалось на 60% ($p<0,05$) и у 45% больных выявлялись ПЖТ ($2,2\pm0,64$ в сутки).

Результаты показателей ВРС на фоне терапии триметазидином представлены в табл. 5. Временные показатели ВРС за весь период наблюдения не изменялись и были низкими. После лечения было отмечено достоверное увеличение мощности в диапазоне HF на 81,6%, что может свидетельствовать об улучшении вегетативного баланса в пользу парасимпатического отдела. Отмечено достоверное увеличение мощности в диапазоне VLF в дневные часы (на 214 %; $p<0,05$). У больных, обследованных по завершению контрольного периода, показатели ВРС не отличались от исходных.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Нарушения ритма сердца у больных с ХСН являются, с одной стороны, одним из факторов риска внезапной смерти (ВС), с другой - непосредственной причиной развития и прогрессирования ХСН. Аритмическая смерть регистрируется у 35-50% больных с ХСН [13]. Принято считать, что если риск внезапной смерти у больного, пережившего ИМ, принять за единицу, то наличие у него лишь 10 одиночных ЖЭ в час повышает этот риск в 4 раза. Если при этом ФВ ЛЖ меньше 40%, то риск увеличивается в 16 раз. При наличии равных условий, включая количество ЖЭ в час, значения ФВ левого желудочка, ИМ в анамнезе, у больных с ХСН риск внезапной аритмической смерти в 2,6 раза выше по сравнению с пациентами без признаков ХСН [14].

В настоящее исследование были включены больные с постинфарктным кардиосклерозом, сниженной ФВ ЛЖ и ЖА, то есть имеющие высокий риск ВС. У всех больных были выявлены одиночные ЖЭ (их среднее ко-

личество в час составляло $70,2\pm21,3$), а у 40% пациентов отмечалась неустойчивая ПЖТ.

Исследования последних десятилетий уверенно доказали, что влияние парасимпатической нервной системы оказывает благотворное воздействие на электрофизиологические параметры сердца [15]. Клиническое значение ВРС было впервые оценено в 1965 г., когда Hon E. и Lee S. выявили альтернацию интервалов RR, предшествующую изменениям сердечного ритма [16]. В 1977 г. Wolf M. впервые продемонстрировал взаимосвязь повышенного риска ВС у больных со сниженными показателями вариабельности ритма сердца, перенесших ИМ [17]. Прогностическая значимость ВРС у таких пациентов высока и не зависит от других факторов постинфарктного риска. Однако, по данным исследования DIAMOND-CHF, ВРС имеет прогностическое значение только у больных с ХСН II ФК и исчезает у больных с ХСН IV ФК [18]. В нашем исследовании были выявлены низкие значения SDNN: в среднем $38,7\pm5,2$ мс, свидетельствующие о повышенной активности симпатического отдела или о сниженной активности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС); этому сопутствовали регистрируемые в патологическом количестве нарушения ритма сердца.

Мета-анализ 21 исследования с включением β -АБ в терапию ХСН продемонстрировал снижение смертности у данной категории больных на 39% [19]. Действие метопролола тартрата (IR) оценивалось в 4-х рандомизированных исследованиях, продолжавшихся в течение 3-18 месяцев, на немногочисленных группах больных с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) или в ранние сроки после ИМ. По результатам исследования MDC (Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy Trial) метопролола тартрат у больных с ХСН оказывает положительное влияние на клинические проявления ХСН, качество жизни пациентов; однако способность препарата воздействовать на смертность и заболеваемость до сих пор остается не доказанной [20].

В нашем исследовании выявлено положительное действие метопролола тартрата на показатели ВРС и ЖА у больных с ХСН ишемической этиологии: отмечено отчетливое смещение активности ВНС в сторону ее парасимпатического отдела и, вероятно, как

Таблица 5.

Характеристика показателей вариабельности ритма у больных ХСН, получающих терапию триметазидином ($M\pm\delta$).

Показатель	Терапия триметазидином		Стандартная терапия	
	до	после	до	после
VLFсутки	533,2 $\pm$ 483,8	822,7 $\pm$ 435,8	901,1 $\pm$ 492,4	991,9 $\pm$ 583,7
VLF день	252,7 $\pm$ 106,5	794,7 $\pm$ 415,4*	842,6 $\pm$ 463,9	972,7 $\pm$ 606,4
VLF ночь	547,7 $\pm$ 502,3	880 $\pm$ 347,8	1006 $\pm$ 640,4	1041 $\pm$ 721,1
LF сутки	238 $\pm$ 223,6	319,3 $\pm$ 193,2	244 $\pm$ 169,5	285,4 $\pm$ 145,6
LF день	242,5 $\pm$ 282,0	299,3 $\pm$ 205,2	217,3 $\pm$ 172,2	278,8 $\pm$ 178,6
LF ночь	180,7 $\pm$ 208,1	385,8 $\pm$ 278,9	315,3 $\pm$ 234,3	305,9 $\pm$ 229,5
HF сутки	44,2 $\pm$ 27,4	80,3 $\pm$ 20,2*	73,2 $\pm$ 46,4	89,8 $\pm$ 40,7
HF день	36,5 $\pm$ 22,7	85 $\pm$ 29,6*	69,8 $\pm$ 46,4	136,2 $\pm$ 153,9
HF ночь	38,5 $\pm$ 27,7	75,3 $\pm$ 30,5	82,2 $\pm$ 66,9	114,4 $\pm$ 102,2
SDNN (мс)	39,2 $\pm$ 5,6	37,8 $\pm$ 6,6	39,2 $\pm$ 5,7	39,1 $\pm$ 3,9

где, * - $p<0,05$ – в динамике.

следствие этого, уменьшение количества ПЖТ и одиночных ЖЭ. Полученные данные подтверждают положение, которое еще в 1992 г. высказали M.Elser и J.Gill, что «антиаритмическую защиту» сердца обеспечивает парасимпатическое звено ВНС, а снижение ее активности приводит к частым аритмическим осложнениям [21]. β -АБ положительно влияют на состояние нейровегетативной регуляции хронотропной функции сердца. Происходит снижение мощности низкочастотных колебаний сердечного ритма, отражающих преимущественно симпатическое влияние на сердце, и возрастание мощности спектра высокочастотных колебаний, что свидетельствует об активации парасимпатических влияний на сердце.

Эффект терапии метопрололом является дозозависимым; оптимальная доза препарата для больных с ХСН составляет 150 мг в сутки [5]. Среднесуточная доза в нашем исследовании составила 54,4 мг. Согласно полученным нами данным применение даже сравнительно небольших доз метопролола приводит к снижению ЧСС, уменьшению нарушений ритма сердца, улучшению клинической картины ХСН, снижению ее ФК.

Небиволол - β -АБ, обладающий специфическими свойствами, среди которых основными являются высокоселективный характер воздействия на β_1 -рецепторы и прямое сосудо расширяющее действие вследствие стимулирующего влияния на выработку клетками эндотелия оксида азота. Препарат лишен негативного инотропного эффекта [21, 22].

По нашим данным небиволол в меньшей степени оказывал влияние на ЧСС, что согласуется с данными ряда исследователей [23, 24, 25] и, возможно, обусловлено его вазодилатирующими эффектами. Нельзя исключить, что именно вследствие избыточной вазодилатации терапия небивололом оказывает меньшее влияние на аритмии, в том числе и на потенциально злокачественные ЖА, а также на показатели ВРС. Таким образом, небиволол в дозе 2,3 мг/сут не оказывал значимого влияния ни на ЧСС, ни на риск ВС, но благоприятно воздействовал на клиническое состояние больных: ФК ХСН достоверно уменьшался. Целесообразность назначения небиволола больным с ХСН будет ясна по завершению исследования SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors with Heart Failure) [26].

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что присоединение триметазидина к стандартной те-

рапии ХСН способствует достоверному уменьшению количества потенциально злокачественных ЖА – ПЖТ и ЖЭВГ, что может быть связано с цитопротективным воздействием препарата на миокард. Помимо этого терапия триметазидином оказывает модулирующее влияние на вегетативный тонус, что может быть одной из причин улучшения аритмологической характеристики больных с ХСН. Если цитопротективный эффект триметазидина хорошо изучен [6, 7, 8, 9], то механизмы влияния препарата на ВНС требуют дальнейшего изучения. Антиаритмический эффект триметазидина менее выражен по сравнению с β -АБ; длительность действия препарата ограничена периодом его приема.

ВЫВОДЫ

1. Терапия метопролола тартратом (IR) и небивололом в течение 4 месяцев в составе комбинированной терапии ХСН ишемической этиологии приводит к уменьшению ФК сердечной недостаточности и снижению активности симпатического отдела вегетативной нервной системы.
2. Терапия метопролола тартратом (IR) в среднесуточной дозе 54,4 мг в большей степени, чем терапия небивололом в среднесуточной дозе 2,3 мг, способствует урежению ЧСС и подавлению желудочковых нарушений ритма у больных с ХСН ишемической этиологии.
3. Применение триметазидина в дозе 60 мг/сут в составе комбинированной терапии ХСН ишемической этиологии способствует уменьшению количества нарушений ритма сердца и оказывает положительное воздействие на вегетативную нервную систему. Эти эффекты не выявляются через 3 месяца после окончания терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бойцов С.А., Подлесов А.М. Нарушения ритма сердца при хронической сердечной недостаточности. Сердечная недостаточность 2001; 5:224-227.
2. С.П. Голицин. Лечение желудочковых аритмий с позиций первичной и вторичной профилактики внезапной смерти. Сердечная недостаточность 2001; 5:201-208.
3. Cairns J.A., Connolly S.J., Roberts R et al. Randomised trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent repetitive ventricular premature depolarisations: CAMIAT. Lancet 1997; 349:675-682.
4. Julian D.G., Camm A.J., Frangin G. et al. Randomised trial of effects of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. Lancet 1997; 349:667-674.
5. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. European Heart Journal 2001; 22:1527-1560.
6. А.Л. Сыркин, А.А. Долецкий. Триметазидин в лечении ишемической болезни сердца. Клин. фармакология и терапия, 2001; 1:1-4.
7. Елисеев О.М. Триметазидин (предуктал). Новый подход в борьбе с ишемией миокарда. Тер. архив 1996; 68:8:57-63.
8. Kanton P.F., Lucien A., Kozac R., Lopaschuk G.D. The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase. Circulation Res 2000; 86:580-588.
9. Ferrari R. Metabolic disturbances during myocardial ischemia and reperfusion. Am J Cardiol 1995; 60:1346-1352.
10. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Жарова Е.А., Беленков Ю.Н. Исследование антиоксидантных свойств цитопротекторного препарата триметазидина. Кардиология 2001; 3:21-28.
11. Heart rate variability. Standards of measurements, physiological interpretation, and clinical use. European Heart Journal 1996; 17:354-81.
12. Heart rate variability. Standards of measurements, physiological interpretation, and clinical use. Circulation 1996; 93(5):1043-65.
13. Kottkamp H, Budde T, Lamp B. et al. Clinical significance and management of ventricular arrhythmias in heart failure. Eur. Heart J 1994; 15 (Suppl.D):155-63.
14. Bigger J.T. Identification of patients at high risk for sudden cardiac death. Am.J.Cardiol. 1984; 54:14:3D-8D.
15. Сулимов В.А., В.Ю. Калашников. Современные методы диагностики аритмий. Сердце Том 1, №2(2) 2002 стр.65-71.
16. Hon EH, Lee ST. Electronic evaluation of the fetal heart rate patterns preceding fetal death, further observations. Am J O Gynec 1965; 87:814-26.
17. Wolf MM, Varigos GA, Hunt D., Sloman JG. Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. Med J Australia 1978; 2:52-3.
18. Makkalio T.H., Huikuri H.V., Hintze U et al, for the DIAMOND Study Group. Fractal analysis and time-and frequen-

cy-do measures of heart rate variability as predictors of mortality in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 2001; 87:178.

19. Bonet S., Agusti A., Armau J.M. et al. Beta-adrenergic blocking agents in heart failure: benefits of vasodilating and nonvasodilating agents according to patient's characteristics: a meta-analysis of clinical trials. *Arch Intern Med* 2000; 160:621-627.

20. Waagstein F., Bristow M.R., Swedberg K. et al., for the Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1993; 342:1441-1446.

21. De Cree J., Geukens H., Franken P., Verhaegen H. Non-invasive cardiac hemodynamics of nebivolol in men. *Acta Antwerpiensia* 1989; 6(2):2-21.

22. Brune S., Schmidt T., Jebbe U., Kreuzer H. Haemodynam-

ic effects of nebivolol at rest and on exertion in patients with heart failure. *Angiology* 1990; 41:696-701.

23. De Cree J., Geukens H., Franken P., Verhaegen H. The effect of nebivolol in patients with ventricular diastolic dysfunction. *Acta Antwerpiensia* 1991; 8(2):10-16.

24. Wisenbaugh T., Katz I., Davis J. et al. Long-term (3-month) effects of a new 3-blocker (Nebivolol) on cardiac performance in dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21:1094-1100.

25. Brune S., Nebbe U., Schmidt T., et al. Haemodynamic effects of nebivolol in patients with coronary artery disease. *Drug Investigation* 1991 3 (Suppl.1): 64-68.

26. Shibata M., Flather M., Bohm M. et al. Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors with Heart Failure (SENIORS). Rationale and design. *Int J Cardiol* 2002; 86(1):77-85.

АРИТМОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ПРИ СОХРАНЕННОМ СИНУСОВОМ РИТМЕ И ПОДХОДЫ К ЕЕ УЛУЧШЕНИЮ *И.В.Нестерова, Е.А.Лясникова, М.Ю.Ситникова, А.О.Недошивин*

С целью изучения особенностей динамики аритмологической характеристики у больных с ХСН ишемической этиологии на фоне терапии β -адреноблокаторами (АБ), а также на фоне курсового лечения триметазидином обследовано 58 больных ИБС в возрасте 42 – 71 года со стабильным течением ХСН II-III ФК, синусовым ритмом и ФВ<45%. Для оценки эффектов β -АБ 38 больных были рандомизированы на 2 группы: в I группе пациенты в течение 4 месяцев получали в дополнение к стандартной терапии метопролола тартрат (IR) в среднесуточной дозе 54,4 мг, во II – небиволол в среднесуточной дозе 2,3 мг. Для оценки влияния триметазидина 20 больных были распределены на 2 подгруппы, в которых попеременно в течение двух 3-месячных периодов проводилась либо только стандартная терапия, либо стандартная терапия в сочетании с триметазидином внутрь в дозе 60 мг в сутки. Исходно, а также через 4 месяца терапии у больных, получавших β -АБ, и через 3 и 6 месяцев у больных, получавших триметазидин, выполнялось суточное мониторирование ЭКГ с оценкой вариабельности ритма сердца.

На фоне терапии как обоими β -АБ, так и триметазидином у больных отмечалось уменьшение ФК ХСН. В группе больных, получавших метопролол, наблюдались урежение ЧСС, увеличение SDNN и HF, снижение LF. В группе больных, получавших небиволол, снизился LF, увеличилось SDNN. У больных, получавших триметазидин отмечалось увеличение HF и VLF в дневное время. Через 3 месяца после окончания терапии триметазидином эти эффекты не отмечались. Присоединение метопролола, небиволола и триметазидина к стандартной терапии ХСН приводит к снижению ее ФК, уменьшению количества аритмий и положительно влияет на вегетативную регуляцию сердца у больных с ХСН ишемической этиологии. В указанных выше среднесуточных дозах метопролол в большей степени, чем небиволол, подавляет желудочковые нарушения ритма и урежает ЧСС.

ARRHYTHMOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THE PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE AND RETAINED SINUS RHYTHM AND APPROACHES TO IMPROVEMENT OF THEIR STATE *I.V.Nesterova, E.A.Lyasnikova, M.Yu.Sitnikova, A.O.Nedoshivin*

To study the peculiarities of dynamics of arrhythmic features in the patients with chronic heart failure due to the coronary heart disease at the background of treatment with beta-blockers (Metoprolol and Nebivolol) as well as of prolonged treatment with Trimetazidine. Fifty eight patients with coronary heart disease of the age of 42-71 years with the stable II-III-functional class heart failure, sinus rhythm, and the ejection fraction less than 45% were examined. To assess the effects of beta-adrenoblockers, 38 patients were randomized into 2 groups: in addition to a standard treatment, the patients of the first group were treated for 4 months by Metoprolol (IR) in a daily dose of 54.4 mg and the patients of the second group were treated by Nebivolol in a daily dose of 2.3 mg. To assess the effect of Trimetazidine on the characteristics of arrhythmias, twenty patients were divided into 2 subgroups alternately treated for two three-month periods by either the standard treatment alone or the standard treatment in combination with Trimetazidine in a dose of 60 mg per day. The clinical state of patients was assessed and the 24-hour ECG monitoring with evaluation of the heart rate variability was performed initially, as well as 4 months later in the patients treated with the beta-blockers, and, 3 and 6 months later in the patients treated with Trimetazidine.

At the background of treatment with both beta-blockers as well as with Trimetazidine, the heart failure functional class decreased. In the patient group treated with Metoprolol (IR), a decreased heart rate, diminished number of single supraventricular and ventricular premature beats, and of paroxysms of ventricular tachycardia, a raise in SDNN and HF, and a fall in LF were found. In the Nebivolol-treated group, the number of single supraventricular premature beats and LF decreased and SDNN increased. In the patients treated by Trimetazidine, a decreased number of single supraventricular, high-grade ventricular premature beats and of paroxysms of ventricular tachycardia, as well as an increase in HF, and daylight-hour VLF were revealed. Three months later when the treatment with Trimetazidine was stopped, these effects were not revealed.