

НОВАЯ МЕТОДИКА ПОДБОРА АНТИАРИТМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ИБС, СТРАДАЮЩИХ ЖЕЛУДОЧКОВОЙ ЭКСТРАСИСТОЛИЕЙ

НИИ кардиологии МЗ РФ г. Санкт-Петербург

Предложена методика подбора ААТ, предусматривающая назначение каждого последующего препарата через интервал времени, соответствующий длительности действия предыдущего.

Ключевые слова: желудочковая экстрасистолия, холтеровское мониторирование, антиаритмическая терапия.

The method is proposed of searching for the antiarrhythmic treatment when every subsequent medicine is prescribed in a time interval corresponding to the duration of the previous drug action.

Key words: ventricular extrasystoles, holter monitoring, antiarrhythmic treatment

Желудочковая экстрасистолия (ЭСЖ) относится к одному из наиболее распространенных видов аритмий у больных с ИБС. Она отягощает течение и прогноз заболевания, вызывает расстройства гемодинамики, ухудшает качество жизни больных, приводит к ограничению их работоспособности [2].

Доказана связь ЭСЖ высоких градаций по В. Lown с возникновением жизнеопасных аритмий (желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков), что позволяет считать их маркером риска внезапной смерти у больных ИБС [6, 7, 10].

Лечение желудочковых нарушений ритма сердца в целом и ЭСЖ в частности является одной из наиболее сложных задач современной аритмологии. Проведенные уже более 10 лет назад многоцентровые плацебо-контролируемые исследования CAST и CAST II резко ограничили возможности использования самой большой и перспективной группы антиаритмических препаратов (ААП), антиаритмиков IC подкласса для пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), со сниженной сократительной способностью сердца.

В то же время оказалось, что весьма эффективными для лечения больных с ИБС, страдающих ЭСЖ, могут быть бета-адреноблокаторы, в частности, селективные. Было показано, что, в существенно меньшей степени обладая устраняющим ЭСЖ действием в сравнении с ААП I класса, они достоверно уменьшают риск возникновения фатальных желудочковых аритмий [18]. Препараты III класса, в частности амиодарон и соталол, можно использовать как для устранения желудочковых аритмий, так и для снижения риска внезапной смерти (ВС) [9].

Как известно, нередко непосредственной причиной возникновения желудочковых аритмий, в том числе и жизнеопасных, у больных с ИБС является транзиторная ишемия миокарда (ИШМ). Поэтому нитропрепараты, по мнению многих авторов, также обладают антиаритмическим действием и могут использоваться для профилактики ВС.

Таким образом, задача выбора оптимальной антиаритмической терапии (ААТ) для каждого конкретного больного является весьма актуальной. Такой подбор является совсем непростой задачей, т.к. всеми принятой методикой выбора оптимальных ААП и их доз, а также

единых критериев объективной оценки их эффективности не существует.

К сожалению, до настоящего времени отсутствуют общепринятые критерии эффективности лечения ЭСЖ. Разные авторы предлагают различные критерии оценки: например, уменьшение общего числа ЭСЖ на 50–84%, парных ЭСЖ на 75–90%, а эпизодов неустойчивой желудочковой тахикардии – на 65–100% [11, 14, 16, 17].

Другими авторами кроме этого дополнительно учитываются морфологическая картина и интервал сцепления ЭСЖ. Согласно их рекомендациям, антиаритмическое лечение считается эффективным при условии выполнения каждого из следующих условий: уменьшение количества ЭС более чем на 75%; уменьшение числа парных ЭС и экстрасистол типа «R на T» более чем на 90%; при полиморфности экстрасистол – уменьшения числа морфологических типов максимально до двух; полное исчезновение эпизодов желудочковой тахикардии (ЖТ).

Не существует единой точки зрения также по поводу методики оценки эффективности ААТ. Чаще всего при использовании холтеровского мониторирования критерии оценки эффективности ААТ используются при сравнении результатов 2-х суточных записей ЭКГ, выполненных в коротком промежутке времени. Это условие необходимо учитывать, так как по данным ряда авторов, довольно незначительная разница в результатах холтеровских исследований, выполненных с интервалом в 1–3 дня, существенно увеличивается при промежутке между исследованиями больше чем через 1–2 недели. При промежутке более трех месяцев эта разница становится настолько большой, что оценка эффективности антиаритмического лечения у большинства исследуемых больных не может быть проведена [15, 17].

В настоящее время используются три основные методики подбора ААТ. Первым, наиболее часто встречающимся способом подбора, к сожалению, остается длительный и малоэффективный эмпирический метод, основанный на опыте врача и данных литературы о механизме действия препарата. Как правило, этот метод представляет собой последовательное назначение препаратов до тех пор, пока какой-либо из них не окажется эффективным. При этом эффективность лечения чаще всего контролируется лишь с учетом данных ЭКГ и субъективных ощущений пациента [1, 2].

Вполне очевидно, что выбранный таким образом препарат с высокой долей вероятности может оказаться неэффективным и, более того, может обладать проаритмическим действием. Недостатки этого метода очевидны: он является длительным, малоэффективным, небезопасным, а также, что немаловажно, весьма дорогостоящим.

Другим довольно распространенным способом подбора ААТ является тестирование ААП с помощью острых лекарственных тестов (ОЛТ), то есть болюсно-го внутривенного введения препаратов [4]. Этот метод выгодно отличается от предыдущего, так как требует значительно меньше времени, регистрация ЭКГ во время ОЛТ позволяет получить достоверную информацию об индивидуальных антиаритмических и проаритмических особенностях действия препарата на пациента в течение довольно длительного времени.

Тем не менее, несмотря на очевидные преимущества этого метода, этот способ также не лишен недостатков. Поскольку речь идет об инвазивных тестах, этот способ подбора ААТ требует специально оборудованного кабинета, определенной квалификации врача, владеющего основами реанимации, так как внутривенное введение антиаритмиков связано с высоким риском развития осложнений и проаритмического действия препаратов, что позволяет считать этот метод весьма опасным.

Кроме того уместно заметить, что такой подбор лечения практически не может быть применен у больных с высокой спонтанной вариабельностью аритмий, число которых меняется от часа к часу в течение одних суток. Тем более неприменим этот метод у больных с высокой спонтанной вариабельностью аритмий от суток к суткам, так как не позволяет адекватно оценить эффект введенного препарата.

К тому же, многие авторы обращают внимание на отсутствие соответствия между эффективностью препарата при его парентеральном и пероральном применении. Довольно часто не наблюдается соответствия результатов ОЛТ и отдаленного эффекта терапии [3].

И, наконец, еще один способ подбора ААТ, получивший широкое распространение в связи с внедрением в последние годы в лечебную практику такого метода как динамическая электрокардиография (холтеровское мониторирование, суточное мониторирование ЭКГ), заключающийся в непрерывном мониторировании ЭКГ в течение 1–3 суток до лечения и столько же времени на фоне терапии.

Мониторирование ЭКГ, проводимое до назначения терапии, дает возможность учесть индивидуальные особенности нарушений сердечного ритма у пациента, такие как распределение аритмий в течение суток, их связь с периодами сна и бодрствования, физическим и психо-эмоциональными нагрузками, эпизодами ИШМ.

Как известно, общепринятая методика подбора ААТ предусматривает назначение каждого последующего препарата не ранее, чем через пять периодов полувыведения предыдущего.

При этом ААП назначаются либо коротким курсом в среднетерапевтической дозе, либо однократно, в дозе, соответствующей половине суточной. Объективный контроль эффективности препарата осуществляется с помощью ХМ.

Можно предположить, что именно такой метод подбора терапии оптимален. Однако представляется очевидным, что он является весьма дорогостоящим, так как требует достаточно продолжительного времени пребывания больного в стационаре и проведения многократных ХМ.

Таким образом, весьма актуальной является разработка не столь трудоемкой и дорогостоящей, но такой же эффективной методики подбора ААТ. В качестве альтернативы «классической» методике можно предложить способ подбора ААТ, предусматривающий назначение «нагрузочной» дозы каждого последующего препарата через более короткий интервал времени, соответствующий не пяти периодам полувыведения, а длительности действия предыдущего препарата.

Сравнению этих двух методов выбора наиболее эффективного противоаритмического средства посвящено данное исследование.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В группу обследования был включен 21 пациент с ИБС (14 мужчин и 7 женщин в возрасте от 42 до 70 лет) с ЭСЖ II–IV градаций по В. Lown. Всем пациентам, включенным в исследование, на фоне отмены ААТ продолжительностью не менее 2-х недель (для амиодарона – не менее 4-х недель) было проведено многосуточное (двух-трех – суточное) мониторирование ЭКГ на системе «Кардиотехника-4000» фирмы «ИНКАРТ» г. Санкт-Петербург для оценки спонтанной вариабельности аритмий в течение суток.

После этого всем пациентам назначались последовательно следующие препараты: нитросорбид, метопролол, мексилетин и соталол. Таким образом, были выбраны антиаритмики I, II и III классов по классификации E.M. Vaughan-Williams. Нитросорбид был включен как препарат, потенциально способный устранять желудочковые аритмии за счет своего противоишемического действия. В табл. 1 представлены сведения о фармакологических свойствах выбранных препаратов.

Таблица 1.

Некоторые фармакологические свойства препаратов, использованных для подбора терапии больным с желудочковой экстрасистолией

Препарат	1/2 сут. дозы	Длит-сть действия	Период полувывед.	5 периодов полувывед.	Форма выпуска
1. Нитросорбид	20–40 мг	4 часа	1,17 часа	5,85 часа	Таблетки 10–20 мг
2. Метопролол	50 мг	8 часов	Около 6 часов	15–20 часов (ср. 17,5 часов)	Таблетки 50–100 мг
3. Мексилетин	300 мг	8 часов	11 часов	55 часов	Таблетки 200 мг
4. Соталол	80–160 мг	24 часа	7–15 часов	35–75 часов (ср. 55 часов)	Таблетки 80–160 мг

Каждый из выбранных препаратов назначался больным последовательно по двум схемам, условно названных «длинной», или классической, и «короткой». «Длинная» схема предусматривала назначение каждого последующего препарата через пять периодов полувыведения предыдущего и, исходя из данных приведенной выше таблицы, представляла собой следующую последовательность смен препаратов: нитросорбид в дозе 20–40 мг – 6 часов, затем 50 мг метопролола – 18 часов, далее – 400 мг мексилетина – 48 часов и, наконец, последним принимался соталол в дозе 80–160 мг – 48 часов.

Таким образом, для оценки эффективности ААТ при «длинной» схеме подбора требовалось 5 суток. Очевидно, что эта оценка осуществлялась с помощью пятисуточного мониторинга ЭКГ. После завершения подбора препаратов по «длинной» схеме пациенты получали те же препараты в тех же дозах, но по «короткой» схеме, предполагающей назначение каждого последующего препарата по истечении длительности действия предыдущего: нитросорбид – 4 часа, затем метопролол – 8 часов, мексилетин – 8 часов и, наконец, соталол – 24 часа. На «короткую» схему требовалось 2 суток, в течение которых также осуществлялось мониторинг ЭКГ. На рис. 1. последовательность назначения препаратов представлена графически.

После окончания тестирования по обеим схемам, выбирался наиболее эффективный препарат, который назначался курсом на 5–7 дней

Нами использовались наиболее распространенные критерии оценки эффективности лечения: на фоне приема ААП общее число ЭСЖ, по данным суточного мониторинга, должно было уменьшиться на 50% и более, число ЭС высоких градаций по Б.Лауну (III–IV градации) – на 90–100% [].

В настоящей работе промежуток между двумя исследованиями (контрольным без терапии и на фоне тестируемого препарата) не превышал 1 недели (от 1 до 7 дней) с учетом выполнения мониторинга ЭКГ по «длинной» и «короткой» программам по описанной выше методике. Поэтому оценку эффективности ААП можно считать вполне корректной.

Кроме того, объективность оценки эффективности терапии в сравнении с исходными данными, а также при сравнении «длинной» и «короткой» схем назначения терапии достигалась тем, что нами сравнивались часы от начала действия препарата и до окончания времени его действия с этими же часами в сутках мониторинга без терапии (соответственно у каждого больного с 2-мя или 3-мя сутками).

Таким образом удалось избежать ошибки, связанной со спонтанной вариабельностью числа ЭСЖ в течение суток.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как уже было указано выше, задачей исследования являлось сопоставление результатов подбора ААТ по «длинной» и «короткой» схемам. Для решения поставленной задачи все пациенты были

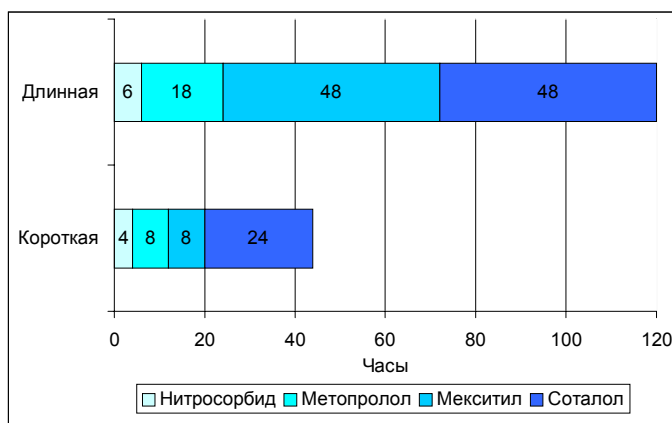


Рис. 1. Продолжительность подбора ААТ по «длинной» и «короткой» схемам.

по результатам лекарственного тестирования по каждому препарату в отдельности разделены на две группы.

В первую из них вошли больные, у которых по двум схемам («длинная» и «короткая») отмечались достоверные однонаправленные изменения (как в сторону уменьшения числа ЭСЖ на фоне приема препарата, так и в сторону увеличения), а также те больные, у которых не было достоверных изменений на фоне приема препарата (то есть препарат не оказывал никакого антиаритмического действия).

Соответственно, во вторую группу были включены пациенты, у которых по одной схеме изменения были статистически достоверными, а по второй – недостоверными, а также те, у которых результаты оказались разнонаправленными. Результаты сопоставления «длинной» и «короткой» схем подбора терапии представлены на рис. 2.

Как показано на рис. 2, при использовании нитросорбида результаты совпали у 14 пациентов из 21 (66,7%). Метопролол оказался одинаково эффективным (или неэффективным) в 15 случаях (71,4%). Результаты применения мексилетина совпали у 17 больных (81,0%). Действие соталолола было одинаковым в 18 случаях из 21 (85,7%).

В целом результаты подбора терапии по всем четырем препаратам оказались одинаковыми при использовании «длинной» и «короткой» схем в 76,8% случаев.

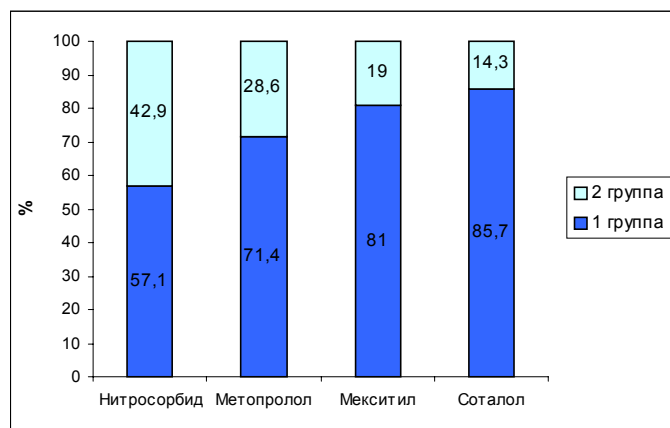


Рис. 2. Совпадение достоверных изменений по обеим схемам отдельно по препаратам.

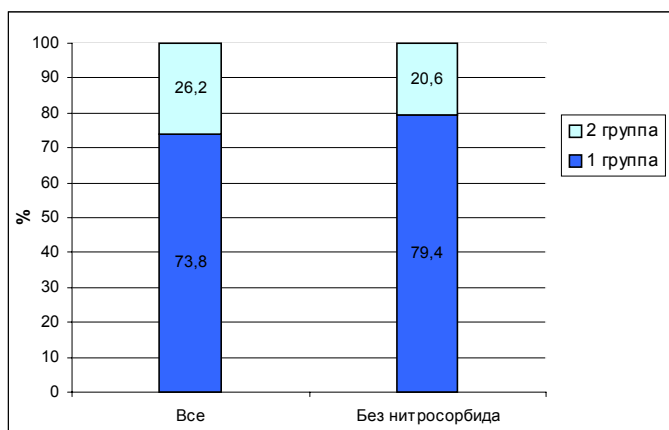


Рис. 3. Совпадение достоверных изменений по обеим схемам суммарно по всем препаратам и за исключением нитросорбида.

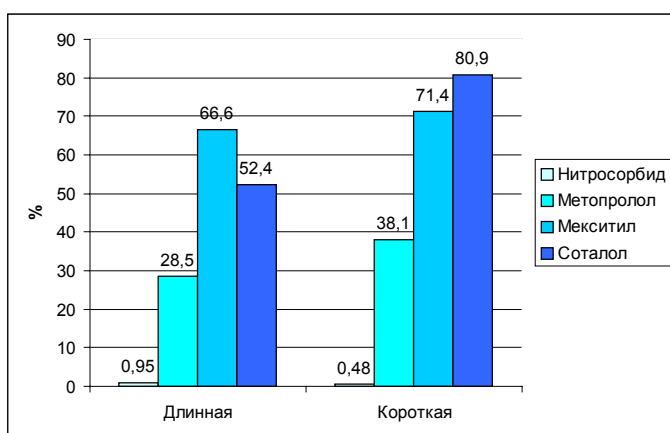


Рис. 4. Подавление ЖЭ более чем в 2 раза отдельно по препаратам.

Эффективность только ААП (за исключением нитросорбида, не являющегося антиаритмиком) совпала в 79,4% лекарственных тестов. Суммарные результаты представлены на рис. 3.

Таким образом, «короткая» схема лекарственного тестирования представляется вполне адекватной заменой классической методике подбора ААП. Конечно, при ее использовании не удастся избавиться от некоторого искажения результатов, обусловленного суммацией (на-

ложением) эффектов препаратов за счет их неполной элиминации. Однако очевидно, что эта погрешность невелика.

Была произведена оценка эффективности каждого из препаратов в отдельности по «длинной» и «короткой» схемам. Данные об эффективности каждого из препаратов в отдельности представлены на рис. 4. Наиболее действенным оказался соталол, который подавлял экстрасистолию у 52,4% больных (11 человек) при подборе по «длинной» и у 80,9% – по «короткой» схеме (17 человек). Эффективность мексилетина составила соответственно 66,6% (14 больных) и 71,4% (15 человек). Метопролол устранял экстрасистолы в 28,5% и 38,1% случаев, соответственно у 6 и 8 человек. Наконец, как и следовало ожидать, наименее значимым было воздействие нитросорбида: 0,95% и 0,48%, соответственно у 2 и 1 больного.

Выявленная эффективность ААП соответствует литературным данным.

Как можно видеть, метопролол может быть использован не только для профилактики жизнеопасных желудочковых аритмий (этот эффект селективных бета-адреноблокаторов доказан), но и для устранения ЭСЖ. Это антиаритмическая эффективность составляет примерно 50%. Еще более действенными как антиаритмики оказались мекситил и соталол. Не следует, впрочем, забывать об известных ограничениях, связанных с использованием ААП I класса в целом и мексилета в частности у больных с ИМ и сниженной фракцией выброса.

Основным выводом ИЗ представленной работы является следующий: при подборе ААП путем тестирования ААП в качестве интервала между нагрузочными дозами антиаритмиков или их курсовым приемом можно использовать не общепринятые пять периодов полувыведения предыдущего препарата, а существенно более короткий интервал времени, соответствующий длительности действия предыдущего препарата. Это позволит существенно сократить время, необходимое для подбора ААП и, следовательно, время пребывания больного в стационаре.

ЛИТЕРАТУРА

- Голицын С.П., Соколов С.Ф. Медикаментозное лечение нарушений ритма сердца: выбор антиаритмической терапии и контроль ее эффективности // Кардиология – 1983. – Т 23. – N 8. – с. 114–117.
- Кушаковский М.С. Аритмии сердца. // СПб – 1992. – с. 192–198.
- Сметнев А.С., Шевченко Н.М., Гросу А.А. Практические аспекты диагностики и лечения нарушений ритма сердца // Тер. архив – 1987. – Т 59. – N 5. – с. 138–142.
- Янушкевичус З.И., Бредикис Ю.Ю., Лукошявичюте А.И., Забела П.В. Нарушения ритма и проводимости сердца // М. – 1984. – с. 38–75.
- Anastasion-Nana M.I., Menlove R.L. Changes in spontaneous variability of ventricular ectopic activity as function of time in patients with chronic arrhythmias. Circulation. 1988, 78, 286.
- Bigger J.T. Current approaches to drug treatment of ventricular arrhythmias // Amer. J. Cardiol. 1987. Vol. 60, p.10f–20f.
- Bigger J.T. Weld E.M. Analysis of prognostic significance of ventricular arrhythmias after myocardial infarction: shortcomings of Lown grading system // Brit. Heart J. 1981 Vol.45, N.6, p.717–724.
- Caruso AC; Marcus FI; Hahn EA; Hartz VL; Mason JW; Predictors of arrhythmic death and cardiac arrest in the ESVEM trial. Electrophysiologic Study Versus Electromagnetic Monitoring. // Circulation, 96(6):1888–92 1997 Sep 16.
- Katrtsits D., Camm A.J. New class III antiarrhythmic drugs. Eur Heart J. 1993; 14 (suppl H): 93–99.

10. Lown B. Sudden cardiac death: the major challenge confronting contemporary cardiology // *Am.J.Cardiol.* 1979 Vol.43, N.2, p. 313–328.
11. Mihelson E.L., Morganroth J.: Spontaneous variability of complex ventricular arrhythmias detected by long-term electrocardiographic recording. *Circulation*, 1980, 61, 690.
12. Ruberman W. Weinblaff E. Goldberg J.D. et al. Ventricular premature beats and mortality after myocardial infarction // *N.Engl.J.Med.* – 1977 V. 297 P. 759–757.
13. Teo K.K., Yusuf S., Furberg C.D. et al. Antiarrhythmic drug therapy in acute myocardial infarction. *JAMA* 1993; 270: 1589–1595.
14. Pratt C.M., Slymen D.J.: Analysis of the spontaneous variability of ventricular arrhythmias: consecutive ambulatory electrocardiographic recordings of ventricular tachycardia. *Am. J. Cardiol.*, 1985, 56, 67.
15. Pratt C.M., Slymen D.J.: The changing baseline of complex ventricular arrhythmias: a new consideration in assessing long-term antiarrhythmic drug therapy. *New Engl. J. Med.*, 1985, 313, 144.
16. Sami M., Kraemer H.: A new method for evaluating antiarrhythmic drug efficacy. *Circulation.*, 1980, 62, 1172.
17. Schmidt G., Barthel P.: Problems relating to the spontaneous variability of ventricular arrhythmia in controlling an antiarrhythmic therapy. *J.Amb.Mon.*, 1991, 4, 43.
18. Singh B.N., Lazzara R. Introduction : A new Age in the Pharmacologic Therapy of Cardiac Arrhythmias. *Am J Cardiol.* 1996; 78: (4A): 1–3.

НОВАЯ МЕТОДИКА ПОДБОРА АНТИАРИТМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ИБС, СТРАДАЮЩИХ ЖЕЛУДОЧКОВОЙ ЭКСТРАСИСТОЛИЕЙ

Л.В. Чирейкин, И.В. Апарина

Подбор антиаритмической терапии и контроль за ее эффективностью является одной из нерешенных проблем современной кардиологии. Как известно, общепринятая методика подбора ААТ предусматривает назначение каждого последующего препарата через пять периодов полувыведения предыдущего. Такой подбор требует довольно продолжительного времени пребывания больного в стационаре с использованием неоднократных холтеровских исследований. Сокращение времени подбора терапии является весьма актуальной задачей. В качестве альтернативы «классическому» способу подбора ААТ предложен новый метод подбора ААТ, предусматривающий назначение каждого последующего препарата через более короткий интервал времени, соответствующий длительности действия предыдущего.

Обследован 21 пациент, которым на фоне отмены любой ААТ проводилось многосуточное мониторирование, после чего каждый из них получал последовательно следующие препараты – нитросорбид, метопролол, мексилетин и соталол. Каждый препарат назначался дважды – по «классической» схеме и по «короткой». После чего проводилось сравнение двух методов выбора эффективного ААТ.

Сопоставление полученных данных показало следующее – при использовании нитросорбида результаты подбора совпали по обеим схемам в 66,7%, метопролол оказался одинаково эффективным в 71,4% случаев. Результаты применения мексилетина совпали в 81% случаев, и, наконец действие соталола было одинаковым в 85,7% случаев. В целом результаты подбора по «классической» и «короткой» схемам (за исключением нитросорбида) совпали в 79,4% случаев. Таким образом, «короткая» методика подбора ААТ, предусматривающая назначение каждого последующего препарата через интервал времени, соответствующий длительности действия предыдущего, представляется вполне адекватной и может служить альтернативой общепринятому методу.

A NEW METHOD OF SEARCHING FOR OPTIMAL ANTIARRHYTHMIC TREATMENT OF PATIENTS SUFFERING FROM CORONARY ARTERY DISEASE WITH VENTRICULAR EXTRASYSTOLES

L.V.Chireikin, I.V.Aparina

Searching for an optimal antiarrhythmic treatment and controlling of its effectiveness is one of the unsolved problems of current cardiology. As known, the generally accepted method of searching for an optimal antiarrhythmic treatment provides for the prescription of every subsequent medicine after five half-life periods of the previously prescribed medicine. Such searching requires a rather prolonged time of the in-hospital treatment of the patient and performing the repetitive Holter monitoring investigations. Shortening of the time of searching is a topical problem. As an alternative method of the «classic» one of searching for an optimal antiarrhythmic treatment, proposed is the new method of searching for an optimal antiarrhythmic treatment providing for the prescription of every subsequent medicine after a shorter time period corresponding to the duration of the previous medicine action.

In twenty one patients without any antiarrhythmic treatment, the Holter monitoring was performed for several days, then each of the patients was consecutively treated with Nitrosorbide (Isosorbide-Dinitrate), Metoprolol, Mexiletine, and Sotalol. Every medicine was prescribed twice: according to the «classic» and to the new «shortened» methods. Subsequently these two methods of searching for an optimal antiarrhythmic treatment were compared.

It was shown that when Nitrosorbide was used the results of searching were coincided, for both methods, in 66.7% of, in the case of Metoprolol, Mexiletine, and Sotalol - in 71.4%, 81%, and 85.7%, respectively. On the whole, the results of searching with the «classic» and «shortened» methods (apart from Nitrosorbide) were the same in 79.4% of cases. Thus, the «shortened» method of searching for antiarrhythmic treatment when every subsequent medicine is prescribed in a time interval corresponding to the duration of previous drug action seems to be fairly reasonable and may be an alternative method of the generally accepted one.