

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 САМАТ и ЕМАТ, 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.

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

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 obstructивными 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-CHEMIE 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 триметазидина («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 В.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 (мс ²)	319,2±48,5	182,7±31,4*	293,2±37,1	172,3±24,2*
HF (мс ²)	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±0,1 до 1,9±0,1 (p<0,001) в группе больных, получавших метопролол, и с 2,8±0,1 до 2,2±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 мониторинга 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±2,1 и 73,7±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±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±0,2, в то время как исходно и по завершению контрольного периода ФК ХСН составлял 2,9±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 ($2,2 \pm 0,64$ 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 $70,2 \pm 21,3$), 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 $38,7 \pm 5,2$ 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 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.

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

где, * - $p < 0,05$ – в динамике.

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 сосудорасширяющее 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. ЕлисеевО.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. Hearth J1994; 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 JO 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.I): 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.Недошвин

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.Nedoshvin

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.