

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ СЕЛЕКТИВНЫХ ЛИПОФИЛЬНЫХ ПРОЛОНГИРОВАННЫХ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ НА ФОНЕ СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ СЕРДЦА

*Северо-Западный центр диагностики и лечения аритмий при СПбГМА им. И.И.Мечникова,  
Ленинградский областной кардиологический диспансер, Санкт-Петербург*

*С целью оценки эффективности и безопасности использования пролонгированных селективных липофильных бета-блокаторов бисопролола, метопролола сукцината, небиволола и бетаксолола для контроля частоты сердечных сокращений у больных со структурными изменениями сердца, осложненными хронической тахисистолической фибрилляцией предсердий обследовано 87 человек.*

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, контроль частоты сердечных сокращений, холтеровское мониторирование, бета-блокаторы, бисопролол, метопролола сукцинат, небиволол, бетаксолол.

*To assess the effectiveness and safety of selective lipophilic beta-blockers of prolonged action (Bisoprolol, Metoprolol succinate, Nebivolol, and Betaxolol) in regard to the heart rate control in patients with organic heart disease and chronic atrial fibrillation with tachycardia, 87 patients were examined.*

**Key words:** atrial fibrillation, rate control, Holter monitoring, beta-blockers, Bisoprolol, Metoprolol succinate, Nebivolol, Betaxolol

Фибрилляция предсердий (ФП) относится к числу наиболее распространенных нарушений ритма сердца и занимает по частоте встречаемости 2-е место после экстрасистолии [1]. На ее долю приходится 1/3 всех госпитализаций пациентов с аритмией как с ведущим синдромом [2]. По данным Фремингемского исследования 0,3-0,4% взрослого населения страдает различными формами ФП; ее распространенность увеличивается с возрастом, достигая 8,8% у людей старше 80 лет. С учетом недиагностируемых случаев, которые составляют 30-45%, истинная распространенность ФП должна быть выше. Очевидно, что отчетливая тенденция к старению населения вызовет увеличение распространенности ФП в популяции [3, 4].

Одной из основных причин смерти у больных с ФП является снижение систолической функции левого желудочка и прогрессирование сердечной недостаточности (СН) [1]. Установлено, что летальность пациентов с сердечно-сосудистой патологией и ФП в 2 раза выше, чем среди аналогичных больных без аритмии, и для мужчин в 3 раза выше, чем для женщин [4]. По данным проспективного исследования MFUS, выполненного в одной из провинций Канады, ФП в 3 раза увеличивает риск развития застойной СН [2]. Кроме того, в нескольких эпидемиологических исследованиях было показано, что независимо от других факторов ФП удваивает риск развития инсульта. Частота ишемического инсульта среди больных с неревматической формой ФП составляет 5% в год, что в 2-7 раз выше, чем среди больных без ФП. Если учесть, что у 15% больных с неклапанной ФП обнаруживаются клинически «немые» инсульты (выявляемые при компьютерной томографии), то этот процент оказывается выше и составляет примерно 7% [2].

Ведение больных с хронической ФП включает 3 основные задачи: 1) контроль частоты сердечных сокращений (ЧСС) для предотвращения аритмогенной дилатации сердца; 2) лечение СН; 3) профилактика тромбоэмболи-

ческих осложнений [5, 6]. Традиционно для контроля желудочкового ритма используются сердечные гликозиды (СГ). Они позволяют хорошо контролировать частоту желудочковых ответов в покое, но недостаточно эффективны при физической нагрузке. Для обеспечения адекватного контроля желудочковых ответов у лиц, ведущих активный образ жизни, считается эффективным сочетание дигоксина с бета-блокаторами (ББ) [5, 6]. Эти же данные получены и в работах отечественных кардиологов [7]. Сочетание умеренных доз дигоксина с ББ имеет патофизиологическое обоснование: СГ урежают ритм благодаря увеличению потока предсердных импульсов к атриоventрикулярному соединению; ухудшение их проведения усугубляется действием ББ. В настоящее время ББ являются базовыми препаратами для лечения СН наряду с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, мочегонными и СГ (при наличии ФП) и положительно влияют на продолжительность жизни больных.

В рекомендациях ACC/ANA/ESC от 2001 г. [8] для контроля ЧСС у больных с ФП рекомендовано использовать СГ, атенолол, метопролол, недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов. С учетом того, что ФП в большинстве случаев (до 70%) связана с органическим поражением сердца, чаще всего гипертонической болезнью (ГБ) и ишемической болезнью сердца (ИБС) [9], то препаратами 1 ряда для лечения основного заболевания и контроля ЧСС при хронической ФП являются ББ. Из рекомендованных к использованию при ФП ББ только метопролола сукцинат положительно влияет на конечные точки у больных с ИБС, ГБ, СН. Однако имеется целый ряд других ББ (бисопролол, небиволол, бетаксолол), которые, обладая пролонгированным действием, высокой кардиоселективностью и липофильными свойствами, с успехом могли бы применяться для контроля ЧСС у больных с хронической ФП. Более того, не только метопролола сукцинат, но также бисопролол и небиволол являются рекомендованными Food and Drug Administration

(FDA) ББ с доказанной эффективностью для лечения СН. Однако в доступной нам литературе сведений о применении перечисленных ББ для контроля ЧСС при хронической ФП практически нет. Имеются лишь отдельные публикации о применении этих препаратов при ИБС и ГБ, осложненных ФП.

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности и безопасности использования пролонгированных селективных липофильных ББ бисопролола, метопролола сукцината, небиволола и бетаксолола для контроля ЧСС у больных со структурными изменениями сердца, осложненными хронической тахисистолической ФП.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В условиях стационара обследовано 87 человек с хронической тахисистолической ФП на фоне структурных изменений сердца. Из них было 43 мужчины и 44 женщины в возрасте от 33 до 77 лет, средний возраст составил  $56,9 \pm 8,2$  год. Продолжительность ФП составила от 2-х месяцев до 24 лет. Из 87 пациентов у 68 (0,78) была диагностирована ИБС (11 человек перенесли острый инфаркт миокарда). У 61 больного ИБС сочеталась с ГБ. 21 пациент (0,24) имел ревматический порок сердца (в 2-х случаях имело место сочетание ИБС и ревматизма в неактивной фазе). У всех больных имелась хроническая СН II-III ф.кл. (NYHA): у 62 больных (0,71) - II ф.кл., у 25 больных (0,29) - III ф.кл. Фракция выброса по данным эхокардиографического исследования составила в среднем  $55,5 \pm 10,6\%$ .

Большинство пациентов получали на догоспитальном этапе для контроля ЧСС СГ, кальциевые блокаторы или ББ, однако у всех в течение суток сохранялась тахисистолия. Неэффективная терапия при поступлении пациентов в стационар отменялась.

Всем пациентам проводилось общеклиническое исследование, включающее оценку функции щитовидной железы, эхокардиографическое исследование на аппарате Siemens Sonolin секторальным датчиком 3,5 мГц с использованием М-, В- и цветного доплеровского режима. Суточное (многосуточное) мониторирование ЭКГ (СМ ЭКГ) проводилось на аппарате Кардиотехника-4000 (ЗАО «Инкарт», Санкт-Петербург).

Суммарно СМ ЭКГ проводилось каждому пациенту от 3-х до 5-ти раз: исходно на фоне отмены неэффективной ранее терапии (кроме принимаемого ранее дигоксина у 28 пациентов, отменить который не представлялось возможным по деонтологическим соображениям), затем на фоне лекарственных тестов с различными ББ (бисопрололом, метопролола сукцинатом, небивололом и бетаксололом). Каждому из больных проводилось от 2 до 4 тестов с перечисленными препаратами. ББ давались в среднетерапевтических дозах:

- метопролола сукцинат - 50-150 мг/сут (средняя доза в группе  $85,9$  мг/сут);
- небиволол - 5 мг/сут (средняя доза в группе 5,0 мг/сут);
- бисопролол - 5-10 мг/сут (средняя доза в группе 67,5 мг/сут);
- бетаксолол - 10-20 мг/сут (средняя доза в группе 11,8 мг/сут).

Возможная (оптимальная) доза ББ определялась не только ЧСС в покое и при физической нагрузке, но и уровнем артериального давления, выраженностью СН, наличием пауз за счет нарушения атриовентрикулярной проводимости. СМ ЭКГ проводилось по общепринятому протоколу с включением в протокол исследования лестничных (нагрузочных) проб. В ходе тестирования каждый последующий ББ назначался не ранее, чем через 5 периодов полувыведения предыдущего. Бетаксолол как ББ, имеющий наибольший период полувыведения, назначался последним. При СМ ЭКГ оценивались следующие показатели: минимальная, средняя и максимальная ЧСС в дневное и ночное время, количество пауз превышающих 2000 мс, их средняя и максимальная продолжительность за сутки, а также динамика этих показателей на фоне назначения вышеперечисленных ББ в абсолютных цифрах и в процентном отношении от исходных данных.

Таким образом, оценивалась эффективность терапии каждым ББ по двум показателям: 1- процентное снижение средней, максимальной и минимальной ЧСС в дневное и ночное время от исходных данных; 2- процент пациентов в каждой группе, которым удалось достичь должного уровня ЧСС в покое (средняя дневная ЧСС) и при физической нагрузке (максимальная ЧСС за сутки) по данным СМ ЭКГ. В качестве критериев эффективности терапии использовалась средняя дневная ЧСС не более 80 в 1 мин, максимальная ЧСС - не более 140 в 1 мин. Такой показатель максимальной ЧСС был взят с учетом использования в протоколе СМ ЭКГ лестничных проб, в ходе которых, как известно, 3/4 здоровых лиц достигают субмаксимальной ЧСС [10]. Безопасность терапии оценивалась по следующим показателям:

- динамика на фоне терапии количества пауз, превышающих 2000 мс, их средней и максимальной продолжительности;
- количество пациентов с паузами, превышающими 3000 мс, и эпизодами значимой брадиаритмии в течение суток (ЧСС < 40 в 1 мин).

На следующем этапе исследования по результатам лекарственных проб выбирался оптимальный для каждого пациента ББ, который назначался для планового приема. В исследование были включены пациенты с тахисистолической формой ФП и с паузами продолжительностью не более 2500 мс по данным исходного СМ ЭКГ. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы SPSS, версия 12.0. Использовался тест на нормальность распределения. В случае нормального распределения использовался T-test. При распределении, отличном от нормального (количество пауз), использовалась статистика Уитни-Манна и регрессионный анализ. Исследуемые группы сравнивались между собой с помощью дисперсионного анализа (метод ANOVA), а также T-теста Бонферони, теста Дункана, F-теста.

## ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Исходное СМ ЭКГ подтвердило наличие у обследуемых хронической тахисистолической ФП. В целом по группе больных средняя, минимальная и максимальная ЧСС в дневное время у них составила соответственно  $106 \pm 17,4$  уд/мин,  $75 \pm 17,3$  уд/мин,  $160 \pm 16,2$  уд/мин. В ноч-

ное время аналогичные параметры были равны соответственно  $82 \pm 17,4$  уд/мин,  $69 \pm 16,1$  уд/мин,  $120 \pm 22,4$  уд/мин. Средняя продолжительность пауз, превышающих 2000 мс, составила  $2113 \pm 54,9$  мс, максимальная продолжительность пауз - в среднем  $2310 \pm 213,4$  мс, их количество за сутки -  $28,6 \pm 69,4$  (паузы более 2000 мс наблюдались у 0,63 пациентов).

Как и следовало ожидать, все ББ в сравниваемых среднетерапевтических дозах оказывали достоверное влияние на ЧСС у пациентов с хронической ФП, однако это влияние не было одинаковым. Сравнительная оценка влияния различных ББ на перечисленные выше параметры ЧСС в ходе проведения лекарственных тестов представлена в табл. 1.

Как можно видеть из таблицы, наибольшее влияние на среднюю дневную ЧСС оказали биспролол (снижение ЧСС на 20%, что достоверно отличается не только от исходных данных, но и от метопролола и небиволола) и бетаксоллол (снижение ЧСС на 19%, недостоверные отличия от других ББ), меньшее - метопролол и небиволол (снижение ЧСС соответственно на 13 и 15%).

Сходным оказалось влияние ББ на максимальную ЧСС в дневное время, однако различия между препаратами не были статистически значимыми. Биспролол и бетаксоллол снизили максимальную ЧСС на 16%, небиволол - на 12%, а метопролол - на 10%.

Наибольшее влияние на минимальную дневную ЧСС оказали биспролол и бетаксоллол (каждый снижал ЧСС на 14%). Действие этих препаратов оказалось достоверно более значимым, чем влияние небиволола и метопролола (соответственно 10 и 11%).

В ночное время влияние всех четырех ББ на среднюю и минимальную ЧСС оказалось примерно одинаковым: снижение ЧСС составило 10-12%. Снижение максимальной ЧСС варьировало в пределах от 12% (метопролол) до 18% (бетаксоллол), однако различия между ББ также не были достоверными.

Таким образом, полученные данные продемонстрировали то, что из использованных для контроля ЧСС пролонгированных селективных липофильных ББ небиволол не уступает по эффективности «эталонному», широко применяемому метопрололу сукцинату, а бетаксоллол и биспролол даже превосходят его. Особенно важным представляется более выраженное влияние этих препаратов на ЧСС при физической нагрузке.

Таблица 1.

## Эффективность различных бета-блокаторов в ходе острых лекарственных тестов (M±σ)

	Метопролола сукцинат (n=71)			Небиволол (n=52)			Биспролол (n=77)			Бетаксоллол (n=49)		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
ЧСС_ср_д	105,8±17,4	91,7±17,1	13,3±8,9*	105,9±17,4	89,7±13,9	15,3±8,8*	105,2±17,03	83,8±14,4	20,3±9,3	108,04±17,4	87,2±15,4	19,3±9,5
ЧСС_мин_д	75,3±17,3	67,1±16,1	11±13,9*#	75,1±16,4	67,3±12,5	10,3±11,6*#	74,9±16,5	64,3±12,7	14,2±10,8	77,4±17,9	66,5±14,03	14,1±8,3
ЧСС_макс_д	160,4±16,2	142,9±20,5	10,6±9,9	160,4±16,2	141,1±19,9	12±11,3	160,4±16,2	134,1±22,7	16,4±12,2	160,9±16,8	134,8±19,2	16,2±10,9
ЧСС_ср_н	81,7±17,4	73,8±16,7	9,7±9,6	81,7±16,5	73,1±12,5	10,6±8,5	81,3±16,1	71,9±14,4	11,5±10,03	83,9±17,7	74,6±16,2	11,1±8,3
ЧСС_мин_н	68,7±16,1	62,1±15,7	9,6±11,9	68,6±14,8	61,8±11,5	9,9±10,7	68,3±14,2	61,1±13,2	10,6±8,7	70,4±16,5	63,1±15,4	10,5±9,8
ЧСС_макс_н	119,9±22,4	105,6±22,4	11,9±11,1	120,4±23,7	102,9±20,5	14,5±16,1	120,8±23,3	99,8±18,7	17,4±13,7	123,4±23,8	100,9±18,8	18,2±11,7

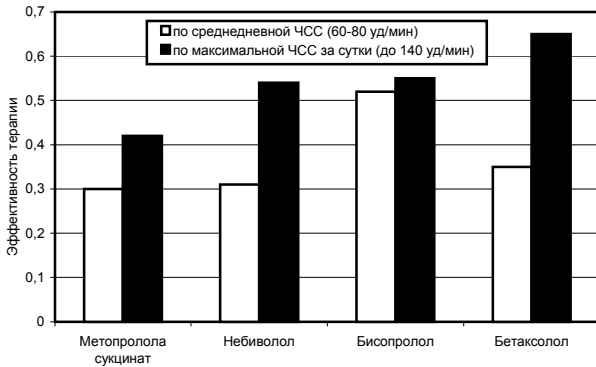
здесь и далее, 1 - исходно, 2 - на фоне препарата, 3 - снижение (%), ЧСС\_ср\_д, ЧСС\_ср\_н, ЧСС\_макс\_д, ЧСС\_макс\_н - средняя, минимальная и максимальная ЧСС (уд/мин) днем и ночью, соответственно, \* и # - достоверность различий  $p < 0,05$  в сравнении с биспрололом и бетаксоллолом, соответственно

Таблица 2.

## Безопасность различных бета-блокаторов в ходе острых лекарственных тестов (M±σ)

	Метопролола сукцинат (n=71)			Небиволол (n=52)			Биспролол (n=77)			Бетаксоллол (n=49)		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Количество пауз	11,8±23,1	86,6±152,7*#	733,9	11,7±24,03	89,5±174#	-	18,8±56,6	153,6±462,4	-	7,8±17,7	115,5±196,4	-
Средняя пауза, мс	211,6±53,8	2148,3±78,9	1,7	2114,6±51,9	2155,9±93,7	1,9	2116,03±54,6	2140,1±62,6	1,1	2096,3±52,5	2136,5±45,01	1,9
Максимальная пауза, мс	2323,6±244,5	2566,03±406,8	10,4	2334,4±233,2	2451,2±292,5	5	2352,4±277,4	2568,8±407,6	9,2	2276,7±220,6	2555,9±252,9	12,3

Еще одним критерием сравнительной эффективности ББ был выбран процент пациентов, у которых удалось достичь должных значений ЧСС как в покое, так и при физической нагрузке. Как уже было написано выше, должными считались средняя дневная ЧСС не более 80 уд/мин, максимальная ЧСС за сутки не более 140 уд/мин. Полученные данные представлены на рис. 1.



**Рис. 1. Эффективность различных бета-блокаторов в ходе острых лекарственных тестов при оценке по средней и максимальной ЧСС.**

Как видно из рисунка, должной средней дневной ЧСС (ЧСС в покое) при использовании бисопролола удалось достигнуть у 0,52 больных, бетаксолола - у 0,35, небиволола - у 0,31, метопролола - у 0,30. Должная максимальная ЧСС была достигнута с помощью бетаксолола - у 0,65 пациентов, бисопролола - у 0,55, небиволола - у 0,54, метопролола - у 0,42. В среднем по всем ББ ЧСС в покое удалось нормализовать у 0,37 больных, ЧСС при физической нагрузке - у 0,54. Необходимо отметить еще раз, что примерно каждый третий пациент получал дополнительно небольшие дозы дигоксина.

Таким образом, и этот критерий эффективности продемонстрировал преимущества исследуемых ББ в сравнении с «эталонным» метопрололом. В большей степени это вновь касалось бетаксолола и бисопролола.

Помимо эффективности различных ББ, оценивалась также безопасность их использования в соответствии с критериями, приведенными в разделе «материал и методы». Результаты оценки безопасности ББ представлены в табл. 2. Как следует из таблицы, на фоне терапии общее количество пауз, превышающих 2000 мс, увеличилось на фоне приема всех ББ в 7-8 раз, при использовании бетаксолола - даже в 15 раз. При определении достоверности различий по t и f тесту по количеству пауз с достоверностью безошибочного прогноза  $P < 0,05$  можно утверждать, что по выраженности действия ББ находятся в следующей последовательности: наибольшее влияние оказывает бетаксолол (достоверно отличается от метопролола и небиволола), затем бисопролол (достоверно отличается от метопролола), затем небиволол (достоверно отличается от бетаксолола), наименьшее - метопролол, который достоверно отличается от бисопролола и бетаксолола. В то же время увеличение средней продолжительности пауз, превышающих 2000 мс, а также их максимальной продолжительности не оказалось существенным. Достоверных различий между разными ББ не было выявлено.

Паузы продолжительностью более 3000 мс в ходе лекарственного тестирования были выявлены у 5 паци-

ентов (0,07) при приеме бисопролола, у 4 пациентов (0,06) при приеме метопролола суксината, у 1 пациента (0,02) при приеме небиволола и у 1 пациента (0,02) при приеме бетаксолола. В подавляющем большинстве случаев они были асимптомны и требовали не отмены, но уменьшения дозы ББ.

Кроме того, оценивалось число пациентов с транзиторной брадисистолией менее 40 уд/мин, т.к. по данным некоторых авторов [11] именно этот показатель является клинически значимым. Такая транзиторная ЧСС была выявлена лишь у 2-х пациентов, получавших метопролола суксинат. Лишь в одном случае наличие у пациента выраженной тахисистолии в дневное время в сочетании с брадисистолией и большими паузами ночью потребовало имплантации электрокардиостимулятора. Данные об эффективности и безопасности ББ учитывались при выборе оптимального для каждого пациента препарата. В частности, при равной эффективности предпочтение отдавалось более безопасному. В итоге плановый прием бисопролола был рекомендован 0,6 больным, прием метопролола - 0,17, бетаксолола - 0,15, небиволола - 0,08. Проиллюстрируем приведенные данные клиническим примером.

*Больной К., 50 лет, поступил в стационар в связи с впервые выявленной ФП для определения тактики лечения, возможности восстановления синусового ритма. В анамнезе в течение 5 лет редкие кратковременные боли сжимающего характера за грудиной без иррадиации, возникающие раз в несколько месяцев при физической нагрузке, существенно превышающей бытовую (быстрый бег), прекращающиеся самостоятельно. Более 10 лет отмечаются подъемы артериального давления с максимальными цифрами (при высокой эмоциональной нагрузке) до 200/110 мм рт.ст. Ранее гипотензивные препараты принимал лишь эпизодически (по совету родственников аделфан, папазол). В течение 1,5 лет стал отмечать наличие одышки при ходьбе по лестнице (подъем выше 4 этажа).*

*Анализ ЭКГ из амбулаторной карты пациента показал, что ФП регистрировалась по меньшей мере в течение 1,4 года. Субъективно нарушения ритма в виде сердцебиения не ощущал. До госпитализации в стационар на амбулаторном этапе больному был назначен моноприл в дозе 20 мг/сут, аспирин 100 мг/сут. При поступлении ФП с выраженной тахисистолией 130 в 1 мин, АД 190/110 мм рт.ст. Установлен клинический диагноз: ИБС. Стенокардия напряжения I ф.кл. Атеросклеротический кардиосклероз. Гипертоническая болезнь 2 ст., степень 3, риск 4. Хроническая тахисистолическая ФП. Хроническая СН II ф.кл. Из сопутствующих заболеваний была выявлена варикозная болезнь нижних конечностей.*

*Данные СМ ЭКГ при поступлении: средняя ЧСС днем - 123 (от 91 до 180); средняя ЧСС ночью - 77 (от 63 до 96); одиночная желудочковая экстрасистолия, всего 362 (23 в час); паузы на фоне ФП до 2210 мс (средняя величина пауз - 2120 мс), всего 8; ишемических изменений ST-T не зарегистрировано.*

*На рис. 2,а представлен график ЧСС за сутки, отражающий наличие выраженной тахисистолии в дневное время.*

Данные ЭхоКГ: просвет устья аорты - 36 мм; раскрытие аортального клапана - 23 мм; полость левого предсердия - 49 мм; толщина задней стенки левого желудочка - 12,5 мм; толщина межжелудочковой перегородки - 12,5 мм; правый желудочек - 54 мм; правое предсердие - 53 мм; диастолический диаметр левого желудочка - 54 мм; систолический диаметр левого желудочка - 38 мм; фракция укорочения - 30%; фракция выброса - 51%; легочная артерия - 23 мм.

**Заключение:** дилатация правых камер сердца и полости левого предсердия. Гипертрофия левого желудочка. Включения фиброза в межжелудочковую перегородку. Сократительная функция левого желудочка умеренно снижена. Аорта фиброзирована, аортальные полулуния и створки митрального клапана резко уплотнены, скоростные показатели на клапанах в пределах нормы. Легочная артерия - верхняя граница нормы, давление в легочной артерии 28 мм рт.ст. По данным доплерографии приклапанная митральная регургитация, трикуспидальная регургитация 1 ст.

В связи с давностью ФП, ее бессимптомным течением, выраженной дилатацией левого предсердия было принято решение отказаться от восстановления синусового ритма и ориентировать терапию на контроль ЧСС. Тестирование различных ББ показало, что оптимальным для пациента является назначение бетаксолола в суточной дозе 10 мг.

Данные СМ ЭКГ на фоне приема бетаксолола: средняя ЧСС днем - 67 уд/мин (от 48 до 122); средняя ЧСС ночью 54 уд/мин (от 47 до 85); одиночная желудочковая экстрасистолия, всего 73 (в среднем 3 в час); паузы на фоне ФП до 2812 мс (средняя пауза 2197 мс), всего 500; ишемических изменений ST-T не зарегистрировано. На рис. 2, б представлен график ЧСС за сутки, который демонстрирует нормализацию ЧСС в дневное и ночное время на фоне проводимой терапии.

Помимо назначенного ранее моноприла, пациенту был назначен индапамид, симвастатин и 10 мг в сутки бетаксолола. Доза аспирина была увеличена до 325 мг/сут. Самочувствие пациента улучшилось в связи с нормализацией артериального давления и лучшей переносимостью физических нагрузок.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В течение весьма продолжительного времени в научной литературе обсуждается один из принципиально важных вопросов лечения пациентов с хронической (постоянной, перманентной) ФП: какой препарат (группу препаратов) можно считать оптимальным для контроля ЧСС? Хорошо известно, что мы имеем возможность использовать с этой целью три группы препаратов: СГ, кальциевые антагонисты и ББ. При этом в различных руководствах, в том числе в Рекомендациях АСС/АНА/ESC [8], Рекомендациях Американской академии семейных врачей и терапевтического колледжа [12] названы совершенно конкретные препараты: из СГ - дигоксин, из антагонистов кальция - дилтиазем и верапамил, из ББ - атенолол и метопролол, а также комбинации дигоксина с этими ББ или кальциевыми антагонистами. Как показали результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «ЭСТАФЕТА-1» [13], в России в целом лечат

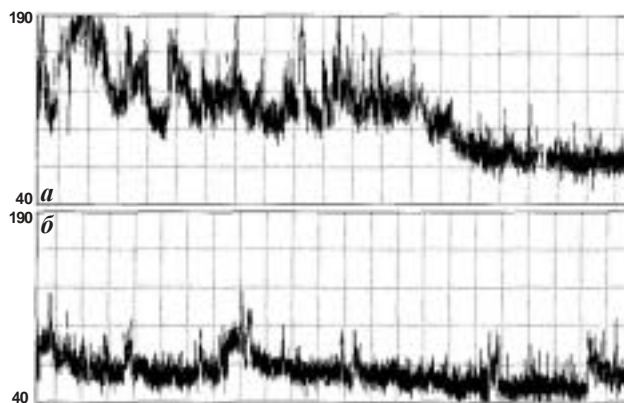


Рис. 2. Графики ЧСС больного К.: а - при поступлении, б - на фоне терапии бетаксололом. Объяснения в тексте.

хроническую ФП в соответствии с этими рекомендациями: наиболее распространенными оказались назначение верапамила и комбинации дигоксина с атенололом.

Однако в тех же рекомендациях [8, 12] говорится о том, что дигоксин не является препаратом выбора, т.к. не способен нормализовать ЧСС при физической нагрузке. Кроме того, назначение атенолола не является оптимальным, т.к. гидрофильные ББ не оказывают существенного влияния на конечные точки, не снижают риск внезапной смерти, не рекомендованы для лечения хронической СН. Уже в ходе выполнения настоящего исследования были опубликованы чрезвычайно интересные результаты ретроспективного анализа данных многоцентрового исследования AFFIRM (The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management) [14]. В соответствии с этим анализом оказалось, что адекватный контроль ЧСС у больных с ФП был достигнут с помощью ББ (в том числе - в сочетании с дигоксином) - у 70% больных, с помощью антагонистов кальция верапамила и дилтиазема (в том числе - в сочетании с дигоксином) - у 54%, а с помощью дигоксина - у 58%. С «первой попытки» адекватную терапию удалось подобрать 58% больных. Основным выводом публикации явилось то, что ББ для контроля ЧСС являются более эффективными, чем две другие группы препаратов.

Таким образом, представляется очевидным, что именно селективные липофильные ББ являются оптимальными для контроля ЧСС у больных (особенно - пожилых) с хронической ФП на фоне структурных изменений сердца. При этом для обеспечения круглосуточного контроля ЧСС лучше использовать пролонгированные препараты. Именно такие ББ были выбраны для сравнения с «эталонным» ББ метопролола сукцинатом: бетаксолол, бисопролол и небиволол являются высококардиоселективными ББ суточного действия. Кроме того, бетаксолол и небиволол - липофильные препараты, а бисопролол - липофильный наполовину.

Полученные в настоящем исследовании результаты подтвердили предположения о возможности использования перечисленных ББ для контроля ЧСС. Оказалось, что по двум основным параметрам, на которые принято ориентироваться при подборе терапии (ЧСС в покое и ЧСС при физической нагрузке) небиволол в среднетерапевтических дозах как минимум не уступает метопрололу, а бетаксолол и бисопролол даже превосходят «эта-

лонный» ББ, являются более эффективными. Эффективность ББ в целом оказалась несколько меньшей, чем в исследовании AFFIRM. Это, видимо, связано с тем, что в настоящем исследовании использовались среднетерапевтические, сравнительно небольшие дозы ББ. Это было сделано для того, чтобы эффективность разных ББ можно было сравнивать между собой.

Важно отметить также и то, что применение бетаксолола, биспролола и небиволола оказалось столь же безопасным, как и лечение метопролола сукцинатом.

### ВЫВОДЫ

1. В качестве первой ступени терапии для контроля ЧСС у больных с хронической фибрилляцией предсердий на фоне структурных изменений сердца целесообразно ис-

пользовать селективные липофильные пролонгированные бета-адреноблокаторы, иногда в сочетании с сердечными гликозидами (дигоксином).

2. С помощью селективных липофильных пролонгированных бета-блокаторов можно с успехом контролировать ЧСС не только в покое, но и при физической нагрузке.

3. При использовании в среднетерапевтических дозах небиволол по эффективности не уступает «эталонному» бета-блокатору метопролола сукцинату, а бетаксолол и биспролол даже превосходят его.

4. Назначение для контроля ЧСС при хронической фибрилляции предсердий бетаксолола, биспролола и небиволола является столь же безопасным, как и лечение «эталонным» бета-блокатором метопролола сукцинатом.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Кушаковский М.С. Фибрилляция предсердий. СПб: Фолиант.-1999.-176 с.
2. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Киктев В.Г. и соавт. Фибрилляция предсердий: выбор способа фармакологической кардиоверсии. // Кардиология.-2005.-N2.-С.72-80.
3. Brand F. N., Abbott B.D., Kannel W.B., Wolf P.A. Characteristics and prognosis of lone atrial fibrillation- 30-year follow-up in the Framingham study. // JAMA.-1985.-V 254.-P. 3449-3453.
4. Laupacis A., Cuddy T.E. Prognosis of individuals with atrial fibrillation. // Can.J. Cardiol.-1996.-V12.-P.14A-16A.
5. Prystowsky E.N., Benson D. W. Jr., Fuster V. et al. Management of patients with atrial fibrillation. A Statement for Healthcare Professions. From the Subcommittee on Electrocardiography and Electrophysiology, American Heart Association. // Circulation.-1996.-V93.-N6.-P.1262-1277.
6. Prystowsky E.N. Management of patients with atrial fibrillation: simplicity surrounded by controversy. // Ann. Intern. Med.-1997.-V126.-N3.-P.244-246.
7. Недоступ А.В., Богданова Э.А., Платонова А.А. и соавт. Применение суточного мониторирования ЭКГ при мерцательной аритмии. // Терапевтический архив-1999.-N12.-С.24-28.
8. ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. // JACC.-2001.-V38.-N4.- P.1266 I- 1266 LXX.
9. Wolf P.A., Benjamin E.J., Belanger A. J. et al. Secular trends in the prevalence of atrial fibrillation: The Framingham Study. // Am.Heart J.-1996.-V131.-N4.-P.790-795.
10. Шубик Ю.В. Суточное мониторирование ЭКГ при нарушениях ритма и проводимости сердца. СПб: Инкарт.-2001.-215 с.
11. Jonas S., Klein I. Dimant J. // Ann.Neurol.-1977.-V1.-P.192-195.
12. Snow W., Weiss K.B., Lefevr M. et al. Management of Newly Detected Atrial Fibrillation: A Clinical Practice Guideline from the American Academy of Family Physicians and the American College of Physicians. // Ann.Intern.Med.-2003.-V139.-N13.-P.1009-1017.
13. Фомина И.Г. и соавт. Первые результаты исследования эффективности и безопасности антиаритмической терапии у больных с перманентной формой мерцательной аритмии (Эстафета-1). // Кардиоваскулярная терапия и профилактика.- 2004.- N4.- С.63-68.
14. Olshansky B., Rosenfeld L.E., Warner A.L. The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study: Approaches to control rate in atrial fibrillation. // JACC.-2004.-V43.-Issue 7.-P.1201-1208.

### СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ СЕЛЕКТИВНЫХ ЛИПОФИЛЬНЫХ ПРОЛОНГИРОВАННЫХ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ НА ФОНЕ СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ СЕРДЦА

*З.М.Соловьева, Ю.В.Шубик*

С целью оценки эффективности и безопасности использования пролонгированных селективных липофильных бета-блокаторов (ББ) биспролола, метопролола сукцината, небиволола и бетаксолола для контроля частоты сердечных сокращений (ЧСС) у больных со структурными изменениями сердца, осложненными хронической тахисистолической фибрилляцией предсердий (ФП) в условиях стационара обследовано 87 человек. Из них было 43 мужчины и 44 женщины в возрасте от 33 до 77 лет, средний возраст составил  $56,9 \pm 8,2$  год. Продолжительность ФП составила от 2-х месяцев до 24 лет. Из 87 пациентов у 68 (0,78) была диагностирована ИБС (11 человек перенесли острый инфаркт миокарда). У 61 больного ИБС сочеталась с ГБ. 21 пациент (0,24) имел ревматический порок сердца (в 2-х случаях имело место сочетание ИБС и ревматизма в неактивной фазе). У всех больных имелась хроническая СН II-III ф.кл. (NYHA): у 62 больных (0,71) - II ф.кл., у 25 больных (0,29) - III ф.кл. Фракция выброса по данным эхокардиографического исследования составила в среднем  $55,5 \pm 10,6\%$ .

Всем пациентам проводилось общеклиническое исследование, включающее оценку функции щитовидной железы, эхокардиографическое исследование, суточное (многосуточное) мониторирование ЭКГ (СМ ЭКГ). Суммарно СМ ЭКГ проводилось каждому пациенту от 3-х до 5 раз: исходно на фоне отмены терапии, на фоне лекар-

ственных тестов с различными ББ, которые давались в среднетерапевтических дозах: метопролола сукцинат - 50-150 мг/сут (средняя доза в группе 85,9 мг/сут); небиволол - 5 мг/сут (средняя доза в группе 5,0 мг/сут); бисопролол - 5-10 мг/сут (средняя доза в группе 67,5 мг/сут); бетаксол - 10-20 мг/сут (средняя доза в группе 11,8 мг/сут).

Эффективность терапии каждым ББ оценивалась по двум показателям: 1- процентное снижение средней, максимальной и минимальной ЧСС в дневное и ночное время от исходных данных; 2- процент пациентов в каждой группе, которым удалось достичь должного уровня ЧСС в покое (средняя дневная ЧСС) и при физической нагрузке (максимальная ЧСС за сутки) по данным СМ ЭКГ. В качестве критериев эффективности терапии использовалась средняя дневная ЧСС не более 80 в 1 мин, максимальная ЧСС - не более 140 в 1 мин. Такой показатель максимальной ЧСС был взят с учетом использования в протоколе СМ ЭКГ лестничных проб, в ходе которых, как известно, 3/4 здоровых лиц достигают субмаксимальной ЧСС.

Все ББ в сравниваемых среднетерапевтических дозах оказывали достоверное влияние на ЧСС у пациентов с хронической ФП, однако это влияние не было одинаковым. Наибольшее влияние на среднюю дневную ЧСС оказали бисопролол (снижение ЧСС на 20%, что достоверно отличается от метопролола и небиволола) и бетаксол (снижение ЧСС на 19%, недостоверные отличия от других ББ), меньшее - метопролол и небиволол (снижение ЧСС соответственно на 13 и 15%). Сходным оказалось влияние ББ на максимальную ЧСС в дневное время, однако различия между различными препаратами не были статистически значимыми. Бисопролол и бетаксол снизили максимальную ЧСС на 16%, небиволол - на 12%, а метопролол - на 10%. Наибольшее влияние на минимальную дневную ЧСС оказали бисопролол и бетаксол (каждый снижал ЧСС на 14%). Действие этих препаратов оказалось достоверно более значимым, чем влияние небиволола и метопролола (соответственно 10 и 11%). В ночное время влияние всех четырех ББ на среднюю и минимальную ЧСС оказалось примерно одинаковым: снижение ЧСС составило 10 - 12%. Снижение максимальной ЧСС варьировало в пределах от 12% (метопролол) до 18% (бетаксол), однако различия между ББ также не были достоверными.

#### COMPARATIVE EFFECTIVENESS OF SELECTIVE LIPOPHILIC BETA-BLOCKERS OF PROLONGED ACTION IN PATIENTS WITH CHRONIC ATRIAL FIBRILLATION AND ORGANIC HEART DISEASE

*Z.M. Solov'eva, Yu. V. Shubik*

To assess the effectiveness and safety of selective lipophilic beta-blockers of prolonged activity (Bisoprolol, Metoprolol succinate, Nebivolol, and Betaxolol) in regard to the heart rate control in patients with anatomic heart alterations complicated by permanent atrial fibrillation with tachysystolia, 87 patients (43 males, 44 females; aged 33-77 years, mean age 56.9±8.2 years) were examined during their in-hospital treatment. The history of atrial fibrillation was 2 months to 24 years. Coronary artery disease was confirmed in 68 of 87 patients (0.78), (11 patients had the history of myocardial infarction). Coronary artery disease was accompanied by essential hypertension in 61 patients. Twenty one patients (0.24) had rheumatic valve disease (in 2 cases, coronary artery disease was combined with inactive rheumatic disease). All patients had chronic heart failure: 62 patients (0.71) had II-functional-class heart failure and 25 patients (0.25), III-functional-class one. Mean ejection fraction, according to the echocardiographic data, was 55.5±10.6%.

All patients were examined including assessment of thyroid function, echocardiography, and 24-hour or prolonged ECG monitoring. The 24-hour ECG monitoring was performed in every patient 3-5 times: at baseline (medication-free assessment) and at the background of medical tests with different beta-blockers which were administered in the following mean therapeutic daily doses: Metoprolol succinate 50-150 mg (mean dose 85.9 mg), Nebivolol 5 mg (mean dose 5.0 mg), Bisoprolol 5-10 mg (mean dose 6.75 mg), and Betaxolol 10-20 mg (mean dose 11.8 mg).

The effectiveness of medical treatment with every beta-blocker was assessed using two indices: 1) percent decrease in mean, maximal, and minimal heart rate in the day time and night hours as compared with baseline values and 2) percentage of patients in each group have succeeded to reach a planned heart rate at rest (mean day time heart rate) and on exertion (maximal heart rate within a 24-hour period). Mean day time heart rate not exceeding 80 bpm and maximal heart rate within a 24-hour period not exceeding 140 bpm were used as effectiveness criteria. Such an index of maximal heart rate has been chosen taking into consideration that, in the Holter monitoring protocol, scale tests are used; in course of which, three fourths of healthy persons are known to reach submaximal heart rate.

All studied beta-blockers given in mean therapeutic doses had a significant influence on heart rate of patients with chronic atrial fibrillation; however this influence was not equal. The highest effect on mean day time heart rate was induced by Bisoprolol (decrease by 20%, significant difference from Metoprolol and Nebivolol) and by Betaxolol (heart rate fall by 19%, significant difference from other beta-blockers). The effect of different beta-blockers on maximal day time heart rate was similar; the difference was not statistically significant. Bisoprolol and Betaxolol decreased maximal heart rate by 16%, Nebivolol, by 12%, and Metoprolol, by 10%. The most pronounced effect on minimal day-time heart rate was observed in administration of Bisoprolol and Betaxolol (each of them decreased heart rate by 14%). The effect of these medications was less significant than that of Nebivolol and Metoprolol (decrease by 10% and 11%, respectively). At night-time, the effect of all four beta-blockers was approximately equal: the heart rate fall was 10-12%. The decrease in maximal heart rate varied from 12% (Metoprolol) to 18% (Betaxolol), however, difference between beta-blockers was not significant either.