

Е.В.Борисова, И.Г.Плеханов, И.О.Курлов, Г.М.Савенкова,  
В.В.Алеев, И.В.Антонченко, С.В.Попов

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТАЛИНОЛОЛА (КОРДАНУМА-100) В ЛЕЧЕНИИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

НИИ кардиологии Томского научного центра Сибирского отделения РАМН, Россия

*Показана эффективность талинолола (корданума-100) при лечении больных фибрилляцией предсердий у больных ИБС и артериальной гипертензией. Хороший эффект отмечен у половины больных.*

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, бета-блокатор талинолол, ИБС, артериальная гипертензия.

*Efficacy of talinolol (Cordanum-100) in the management of atrial fibrillation in patients with ischemic heart disease and systemic hypertension. Good effect was achieved in a half of patients.*

**Key words:** atrial fibrillation, beta-blocker talinolol, ischemic heart disease, systemic hypertension.

Среди фармакологических препаратов, применяемых при лечении пароксизмальных тахикардий, широкое распространение получили блокаторы бета-адренергических рецепторов [4, 5]. Неселективные бета-адреноблокаторы "первой генерации" успешно используются уже свыше 30 лет.

Применение этих препаратов предрасполагает к бронхоспазму, нарушению метаболизма липидов и обычно вызывает увеличение сосудистого сопротивления из-за блокады бета-2-адренорецепторов [2, 3, 7]. Существенным прогрессом оказалось внедрение бета-1-селективных блокаторов без симпатомиметической активности - "второй генерации", одним из представителей которых является корданум (талинолол) [5, 6, 10].

Он успешно используется в клинической практике с 1975 года у больных с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями [6, 7, 8]. По клинической эффективности корданума имеется большой опыт, подтверждающий его действие при гипертензии, ИБС, нарушениях сердечного ритма, инфаркте миокарда [1, 4, 5, 9, 10].

В настоящей работе представлены результаты по изучению эффективности корданума-100 при лечении больных с пароксизмальной и хронической формой фибрилляции предсердий. Корданум-100 является оригинальной разработкой завода лекарственных препаратов AWD (Германия) и выпускается в таблетированных формах: драже по 50 и 100 мг действующего вещества.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено лечение 65 пациентов с пароксизмальной ФП, из которых было 29 мужчин и 36 женщин в возрасте от 46 до 82 лет (средний возраст 60,3±4,7) селективным блокатором бета-1-адренорецепторов корданумом-100. Диагноз основного заболевания устанавливался на основании общепринятых клинико-диагностических критериев, в том числе по данным рентгенографии органов грудной клетки, велоэргометрии, эхокардиографии, сцинтиграфии миокарда, суточного мониторирования ЭКГ (ДЭКГ), чреспищеводного электрофизиологического исследования сердца (ЧП ЭКС).

ИБС диагностирована у 26 больных; сочетание ИБС с артериальной гипертензией (АГ) у - 29, в том числе три пациента пережили острый инфаркт миокарда (ИМ); гипертоническая болезнь у - 5; миокардити-

ческий кардиосклероз - у 3, тиреотоксикоз - у 2 пациентов. У 32 пациентов выявлена пароксизмальная форма ФП; у 23 - сочетание пароксизмальной формы ФП с предсердной экстрасистолией (ЭСп), еще у 10 пациентов документирована хроническая форма ФП.

Исследование проводилось в течение шести месяцев. Изучались следующие параметры: АД стоя и сидя; средняя частота сердечных сокращений (ЧСС) стоя и сидя; частота пароксизмов ФП (до и на фоне проводимого лечения корданумом-100) в месяц; ЧСС во время приступа ФП; ЭКГ показатели - длительность интервала P-Q; эхокардиографические показатели - фракция выброса (ФВ) в процентах.

Проводилось суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру на аппарате MEMOPORT 4000 фирмы Marquette-Hellige с определением вегетативной регуляции сердечного ритма по его вариабельности. По данным ЧП ЭКС, анализировались интервалы P-P, R-R, эффективный рефрактерный период (ЭРП) предсердий и атриовентрикулярного (АВ) соединения, точка Венкебаха; лабораторные данные: уровень глюкозы и липидов крови.

Клинический эффект считали хорошим при полном отсутствии нарушений ритма сердца и отсутствии побочных эффектов или осложнений, удовлетворительным при уменьшении количества пароксизмов на 50% и хорошей переносимости препарата и неудовлетворительной при той же частоте пароксизмов ФП.

Статистическая обработка результатов проводилась на ЭВМ с использованием пакета программ "STATISTICA for WINDOWS" фирмы StatSoft Inc. Версия 4.3., в соответствии с правилами вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента для парных и непарных величин.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В целом препарат оказался эффективным у 29 пациентов (45%), среди них хороший эффект - у 20 (31%), а удовлетворительный - у 9 (14%). У 47% пациентов частота пароксизмов ФП при лечении корданумом оставалась прежней. У 5 (8%) больных при лечении препаратом выявлены осложнения: у двух бронхоспастический синдром, который не рецидивировал после отмены корданума, у трех - аллергическая реакция в виде крапивницы. Еще 6 (9%) мужчин отказались от приема препарата (при хорошей его эффек-

тивности в течение 1-2,5 месяцев) из-за сонливости в дневное время и ослабления инициативы.

В течение первой недели исследования указанные выше параметры оценивались у всех 65 больных. Средние цифры АД, стоя, составили  $148,4 \pm 20,6 / 92,8 \pm 12,4$  мм рт.ст., сидя -  $149,8 / 96,7$  мм рт. ст., средняя ЧСС, стоя -  $89,4 \pm 14,6$  в мин., сидя -  $88,3 \pm 12,8$  в мин. Частота пароксизмов ФП в неделю была  $3,2 \pm 1,3$ . Средняя ЧСС во время пароксизма ФП -  $123,8 \pm 12,6$  в мин.

По данным лабораторных исследований средние показатели были следующими: уровень глюкозы -  $5,02 \pm 0,9$  ммоль/л, общий холестерин -  $5,28 \pm 1,01$  ммоль/л. По ЭКГ средняя длительность интервала P-Q составила  $136,5 \pm 16,4$  мс. По эхокардиографическим данным средняя ФВ равнялась  $62,45 \pm 14,7\%$ .

Через неделю после постоянного приема 100 мг корданума в сутки вышеперечисленные показатели изменились следующим образом. Среднее АД стоя  $130,6 \pm 18,4 / 86,05 \pm 14,5$  мм рт. ст., сидя  $131,2 \pm 16,9 / 87,3 \pm 13,6$  мм рт.ст. Средняя ЧСС стоя  $82,8 \pm 8,6$  в мин. сидя  $80,7 \pm 7,8$  в мин. Средняя ЧСС во время пароксизма ФП  $107,7 \pm 18,7$  в мин. Лабораторные показатели: глюкоза крови  $4,94 \pm 0,3$  ммоль/л, общий холестерин  $5,4 \pm 0,2$  ммоль/л.

По ЭКГ средняя длительность интервала P-Q =  $144,4 \pm 11,4$  мс. По эхокардиографическим данным средняя ФВ -  $58,8 \pm 3,6\%$ . Через 4 недели у пациентов с хорошим эффектом лечения среднее АД, стоя,  $128,4 \pm 20,6 / 83,4 \pm 16,8$  мм рт. ст., сидя  $129,6 \pm 19,7 / 84,6$  мм рт. ст., средняя ЧСС, стоя  $69,3 \pm 10,3$  в мин., сидя  $68,5 \pm 8,7$  в мин., частота пароксизмов ФП в неделю 0,16, средняя ЧСС во время приступа ФП  $100,1 \pm 23,6$  в мин., лабораторные показатели - глюкоза крови  $4,75 \pm 0,6$  ммоль/л, общий холестерин  $5,04 \pm 0,7$  ммоль/л, по ЭКГ длительность интервала P-Q =  $163,3 \pm 14,2$  мс, эхокардиографические данные - ФВ =  $56,34 \pm 9,4\%$ .

К 4 неделе монотерапии корданумом отмечено достоверное уменьшение частоты сердечных сокращений у 10 больных с хронической формой ФП, нормосистолия сохранялась весь период наблюдения (ЧСС =  $82,3 \pm 12,4$ ) При анализе полученных данных отмечено снижение систолического (на  $20 \pm 2,4$  мм рт.ст.) и диастолического (на  $9,8 \pm 1,01$  мм рт.ст.) АД, ЧСС в межприступный период (на  $20,1 \pm 3,4$  в мин.), урежение частоты (на 50%) или отсутствие пароксизмов ФП, снижение ЧСС во время ФП (на  $23,6 \pm 9,6$  в мин.), увеличение продолжительности интервала P-Q (с  $136,5 \pm 16,4$  до  $163,3 \pm 13,6$  мс), по данным ЭКГ. Отмечена тенденция к снижению уровня глюкозы и общего холестерина в крови, и ФВ, которые оставались в пределах нормальных величин.

Достоверных отличий по изучаемым параметрам через четыре недели в сравнении с фоновыми показателями не выявлено. К концу 6 мес от начала лечения корданумом в исследовании осталось 29 пациентов. Среднее АД стоя у этих больных составило  $126,2 \pm 9,5 / 82,4 \pm 7,8$  мм рт. ст., сидя -  $127,4 \pm 10,4 / 80,4 \pm 9,7$ ; средняя ЧСС в межприступный период -  $67,3 \pm 12,6$  в мин.; частота пароксизмов ФП 0,83 в неделю со средней ЧСС =  $100,7 \pm 7,6$  в мин.; удлинение интервала P-Q

отмечено с  $136,5 \pm 16,4$  до  $180,5 \pm 10,2$  мс; ФВ снизилась с  $62,45 \pm 14,7\%$  до  $53,4 \pm 9,6\%$  (в среднем на 5% при каждом контрольном исследовании).

Электрофизиологические показатели сердца, которые изучались у 19 пациентов с помощью ЧП ЭКС, проводились до назначения корданума и через 120-180 дней лечения. В этот раздел исследования включались только больные с положительным эффектом лечения. Результаты представлены в табл. 1.

Так как в протокол исследования входило точное мониторирование ЭКГ, ретроспективно определялась вегетативная регуляция сердечного ритма по его variability. При этом все больные были разделены на 2 группы: I группа - 29 пациентов, у которых лечение оказалось эффективным, II группа - 26 обследованных, у которых прием корданума оказался неэффективным.

Был оценен спектральный анализ variability сердечного ритма до назначения корданума. Преобладание низкочастотных компонентов (от 0,04 до 0,15 Гц) свидетельствовало о повышении тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы. В группе с хорошим эффектом таких больных оказалось 76%. У больных с неэффективным лечением преобладали высокочастотные (0,15-0,40 Гц) компоненты, то есть вагусное влияние преобладало.

В результате проведенного исследования выявлены показания к назначению корданума, как бета-1-селективного аденоблокатора по variability сердечного ритма; а именно преобладание симпатического компонента в спектре сердечного ритма. В нашем исследовании две больные с пароксизмами ФП страдали сахарным диабетом II типа и постоянно получали сахароснижающие препараты (одна - манинил, другая - букарбан) и ни у одной из них не было выявлено тенденции к повышению уровня глюкозы в крови.

У 34 обследованных, страдающих артериальной гипертензией и получавших корданум в течение трех месяцев терапия гипотензивными препаратами (ингибиторы АПФ, салуретики) была отменена или доза гипотензивных средств была снижена. В качестве монотерапии гипертонической болезни и профилактики пароксизмов ФП мы использовали 200 мг корданума у 7 больных и 300 мг - у трех. Значимых изменений электрофизиологических показателей у этих пациентов не было получено. В то же время у одного обследованного

Таблица 1.

*Динамика электрофизиологических показателей у пац. (n=19) с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий до и после 120-180 дней приема корданума.*

| Электрофизиологический показатель | До назначения препарата | Через 120-180 дней | P      |
|-----------------------------------|-------------------------|--------------------|--------|
| P-P (мс)                          | $938 \pm 188$           | $1024 \pm 546$     | < 0,05 |
| R-R (мс)                          | $946 \pm 176$           | $1260 \pm 605$     | < 0,05 |
| ЭРП предсердий (мс)               | $210,6 \pm 32,4$        | $220,6 \pm 30,6$   | > 0,05 |
| ЭРП АВ соединения (мс)            | $326,6 \pm 62,7$        | $386,4 \pm 70,2$   | > 0,05 |
| Точка Венкебаха (имп/мин)         | $176,5 \pm 12,5$        | $166,8 \pm 18,4$   | > 0,05 |

развился бронхоспастический синдром, причем этот пациент страдал хроническим обструктивным бронхитом.

По данным литературы [1, 2] увеличение дозы корданума до 300 мг приводит к блокированию бета-2-адренергических рецепторов, которые находятся в бронхиальном дереве, т.е. теряется бета-1-селективность. При отмене препарата приступы удушья не возобновлялись.

Хотелось бы обратить внимание на факт успешной комбинации корданума с другими антиаритмическими препаратами. В нашем исследовании мы применяли комбинацию корданума с препаратами I класса и сердечными гликозидами. Отмечено увеличение эффективности профилактики пароксизмов ФП при сочетании корданума с этацизином, ритмонормом, ритмиленом и мекситилом.

Применение корданума с кордароном и изоптином приводило к удлинению интервала P-Q до патологических значений (более 220 мс). Следовательно,

эта комбинация нежелательна и может проводиться только в специализированных учреждениях.

## ВЫВОДЫ

1. Корданум является эффективным кардиоселективным блокатором бета-1-адренорецепторов и у пациентов с наджелудочковыми нарушениями ритма сердца эффективен в 45% случаев. В то же время эффекта от лечения корданумом не было получено в 47% случаев.
2. Корданум хорошо переносится пациентами при назначении его в терапевтических дозах, не вызывает существенного снижения сердечного выброса, нейтрален в отношении липидного и углеводного обмена.
3. Осложнения или побочные действия были выявлены у пяти пациентов, что составило 16%.
4. Следует отметить одновременное положительное влияние корданума на три синдрома, которые часто встречаются совместно (артериальная гипертензия, нарушения ритма сердца, коронарная болезнь сердца).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Можейко М.Е., Герасимов В.Г., Брюханов А.Н. и др. Терапевтическая эффективность селективного бета-адреноблокатора корданума у больных пожилого возраста с ИБС в сочетании с гипертонической болезнью. // Новости медицины и фармации. 1995. - № 1. С.32-34.
2. Коркушко О.В., Бутенко А.Г., Шатило В.Б. Корданум в лечении ишемической болезни сердца со стабильной экстрасистолией в пожилом и старческом возрасте. // Советская медицина. 1986. - № 8. С.3-7.
3. Соколов С.Ф., Алекперов И.И., Рахманова М.М., Малахов В.И. Бета-блокаторы (корданум) в лечении больных с желудочковыми нарушениями ритма сердца. Сборник докладов симпозиума «Применение препаратов нифедипина и бета-блокаторов в кардиологической практике». М. – 25 июня 1996.-С.31-35.
4. Frishman W. H., Lazar E. J. Reduction of Mortality, Sudden Death and Non-fatal Reinfarction With Beta-Adrenergic Blockers in Survivors of Acute Myocardial Infarction: A New Hypothesis Regarding the Cardioprotective Action of Beta-Adrenergic Blockade. Am. J. Cardiol 1990; 66: 66G–70G.
5. Hohnloser S. H., Klingenhoben T. b-Rezeptoren-Blocker-Therapie bei akutem Myokardinfarkt. Z. Kardiol. 1994;83:824–829.
6. Amann I., Fiehring H., Dittrich P., Oltmanns G. Elektrophysiologische Effekte von Talinolol (Cordanum) bei verschiedenen Reizbildungs-und Reizleitungsstörungen. Dt. Gesundh.-Wesen 1981;36:1058–1062.
7. Papademitriou V., Narayan P., Kokkinos P. Effect of Diltiazem, Metoprolol, Enalapril and Hydrochlorothiazide on Frequency of Ventricular Premature Complexes. Am. J. Cardiol. 1994;73:242–246.
8. Parsi E., Parsi R. A. Elektrophysiologische Wirkungen von Propranolol und Cordanum. Z. Klin. Med. 1990; 45:147–1149.
9. Hjalmarson A. International Beta-Blocker Review in Acute and Post-myocardial Infarction. Am. J. Cardiol. 1988; 61:26B–29B.
10. Авман I. The actions of talinolol, a B-1-selective beta blocker, in cardiac arrhythmia and acute myocardial infarction. Current Medical Research and Opinion 1995; Vol. 13, 6: 325-342

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТАЛИНОЛОЛА (КОРДАНУМА-100) В ЛЕЧЕНИИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

*Е.В.Борисова, И.Г.Плеханов, И.О.Курлов, Г.М.Савенкова, В.В.Алеев, И.В.Антонченко, С.В.Попов*

Существенный прогресс в лечении фибрилляции предсердий - это внедрение бета-1-селективных блокаторов без симпатомиметической активности, одним из представителей которых является корданум (талинолол). В работе представлены данные по изучению эффективности талинолола (корданума-100) при лечении 65 больных с пароксизмальной и хронической формой фибрилляции предсердий в возрасте от 46 до 82 лет. Диагноз основного заболевания устанавливался на основании полноценного клинического обследования. Показано, что корданум является эффективным кардиоселективным блокатором бета-1-адренорецепторов и у пациентов с наджелудочковыми нарушениями ритма сердца он эффективен в 45% случаев от общего числа пациентов. В то же время эффекта от лечения корданумом не было получено в 47% случаев.

### TALINOLOL (CORDANUM - 100) EFFICACY IN MANAGEMENT OF ATRIAL FIBRILLATION.

*E.V.Borisova, I.G.Plekhanov, I.O.Kurlov, G.M.Savenkova, V.V.Aleev, I.V.Antonchenko, S.V.Popov*

Introduction of beta-1-selective andrenergic blockers without sympathomimetic activity (i.e. cordanum - talonolol) was a significant progress in treatment of atrial fibrillation. We present data on talinolol efficacy in 65 patients with paroxysmal or chronic atrial fibrillation, age from 46 to 82 years. The diagnosis was based on comprehensive clinical evaluation. Talinolol is shown to be an effective cardioselective blocker of beta-1-adrenoreceptors. Its efficacy for supraventricular arrhythmias achieves 45%. At the same time 47% of patients did not benefit from talinolol therapy.