

Изменение адренореактивности у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий на фоне приема соталола в зависимости от тонуса вегетативной нервной системы

Е.В. БОРИСОВА, С.А. АФАНАСЬЕВ, Т.Ю. РЕБРОВА, И.В. КИСТЕНЕВА, Р.Е. БАТАЛОВ, С.В. ПОПОВ

ФГБУ «Научно-исследовательский институт кардиологии» СО РАМН, Томск, Россия

A change in adrenal responsiveness in sotalol-treated patients with paroxysmal atrial fibrillation depending on autonomic nervous system tone

E.V. BORISOVA, S.A. AFANASYEV, T.Yu. REBROVA, I.V. KISTENEVA, R.E. BATALOV, S.V. POPOV

Research Institute of Cardiology, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk, Russia

Резюме

Цель исследования. Оценить эффективность соталола в зависимости от выраженности изменений адренореактивности и тонуса вегетативной нервной системы у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий (ФП).

Материалы и методы. Обследовали 26 пациентов с пароксизмальной формой ФП на фоне ишемической болезни сердца (ИБС) и артериальной гипертензии (АГ). Проведено исследование variability синусового ритма сердца, изучены симпатикотонические и ваготонические нарушения у пациентов с пароксизмальной формой ФП до лечения соталолом и во время лечения. С использованием коммерческого набора «Бета-АРМ-Агат» оценивали адренореактивность мембран эритроцитов (β -АРМ), позволяющих судить об индивидуальной чувствительности организма к β -адреноблокаторам.

Результаты. Соталола при применении его в средних терапевтических дозах (160—240 мг) не снижал фракцию выброса и не увеличивал предсердно-желудочковую проводимость до патологических значений. У лиц с пограничной и мягкой формой АГ препарат статистически значимо ($p=0,01$) понижал уровень артериального давления и хорошо переносился. Препарат повышал чувствительность β -адренорецепторов у пациентов с адренергической формой ФП.

Заключение. Влияние соталола на вегетативную нервную систему проявилось в большем усилении мощности высокочастотной составляющей спектра variability ритма сердца, чем низкочастотной. Длительный прием соталола достоверно снижал β -АРМ, повышая чувствительность адренорецепторов.

Ключевые слова: β -адренореактивность клеточных мембран, вегетативная нервная система, соталола, фибрилляция предсердий.

Aim. To evaluate the efficacy of sotalol depending on the magnitude of changes in adrenal responsiveness and autonomic nervous system tone in patients with paroxysmal atrial fibrillation (AF).

Subjects and methods. Twenty-six patients with paroxysmal AF in the presence of coronary heart disease (CHD) and hypertension were examined. Sinus rhythm variability and sympatheticotonic and vagotonic disorders were studied in patients with paroxysmal AF before and during sotalol treatment. A commercial Beta-ARM-Agat kit was used to estimate the adrenal responsiveness of erythrocyte membranes (β -ARM), which can judge the body's individual sensitivity to β -adrenoblockers.

Results. Sotalol used in the average therapeutic doses of 160-240 mg did not reduce ejection fraction or increase atrioventricular conduction up to abnormal values. In patients with borderline and mild hypertension, the drug lowered blood pressure statistically significantly ($p=0.01$) and was well tolerated. The drug increased the sensitivity of β -adrenoblockers in patients with adrenergic AF.

Conclusion. The effect of sotalol on the autonomic nervous system manifested in the higher power of a high-frequency spectral component of heart rate variability than in that of a low-frequency one. Long-term sotalol administration significantly reduced β -ARM, increasing the sensitivity of adrenoceptors.

Key words: β -adrenal responsiveness of cell membranes, autonomic nervous system, sotalol, atrial fibrillation.

ААП — антиаритмические препараты
ААТ — антиаритмическая терапия
АГ — артериальная гипертензия
АД — артериальное давление
БАБ — β -адреноблокаторы
ВНС — вегетативная нервная система
ВРС — variability ритма сердца
ДАД — диастолическое АД
ИБС — ишемическая болезнь сердца
НРС — нарушение ритма сердца
ПВНС — парасимпатическая часть ВНС

САД — систолическое АД
САС — симпатико-адреналовой системы
СВНС — симпатическая часть ВНС
ФВ — фракция выброса
ХМ — холтеровское мониторирование
ЧСС — частота сердечных сокращений
ЭКГ — электрокардиограмма
ЭхоКГ — эхокардиография
HF — высокочастотные компоненты
LF — низкочастотные компоненты
 β -АРМ — β -адренореактивность клеточных мембран

Широко распространенное нарушение ритма сердца (НРС), такое как фибрилляция предсердий (ФП), неуклонно прогрессирует от пароксизмальной к персистирующей и постоянной форме. Частые рецидивы ФП значительно снижают трудоспособность и качество жизни больных. Эта аритмия, являясь самой распространенной причиной кардиоэмболического синдрома, обуславливает возникновение каждого пятого инсульта, приводит к инвалидности пациента и тревожно-депрессивным расстройствам [1–3].

Вегетативная нервная система (ВНС) играет большую роль в иницировании и поддержании ФП. Колебания вегетативного тонуса, вызывая изменения электрофизиологических свойств в клетках, клинически проявляются в виде изменения частоты сердечных сокращений (ЧСС) [4, 5]. Несмотря на высокую распространенность ФП, радикальная терапия окончательно не разработана и основным методом лечения остается постоянная антиаритмическая терапия (ААТ) [6, 7]. Тактика поддержания синусового ритма официально рекомендована пациентам с ФП, сопровождающейся выраженными симптомами [6, 8, 9].

В то же время медикаментозная терапия ФП не может быть признана достаточно эффективной, несмотря на доступность широкого спектра антиаритмических препаратов (ААП). В настоящее время предпочтительной ААТ считается использование препаратов III класса [8–10].

Эффективность лечения больных с ФП β -адреноблокаторами (БАБ) в общей популяции невысока и немного превышает 30% [1, 6, 11]. Это, с одной стороны, наводит на мысль о целесообразности их назначения при ФП, а, с другой — показывает возможность повышения эффективности этих препаратов при индивидуальном назначении [12].

Согласно современной концепции патофизиологического подхода к лечению НРС при подборе ААП необходимо учитывать электрофизиологический механизм аритмии, совокупность функциональных и морфологических условий, поддерживающих аритмию, выяснение «уязвимого параметра» и определение молекулярных мишеней [13].

Используемый в последнее время биохимический количественный метод оценки адренореактивности организма, основанный на определении величины β -адренорецепции (β -АРМ) клеточных мембран, позволяет прогнозировать индивидуальную чувствительность организма к БАБ по β -АРМ эритроцитов крови [14, 15]. β -АРМ эритроцитов в динамике может служить контролем эффективности проводимой терапии ААП [14, 15].

Известно, что β -адреноблокирующим свойством обладает ААП соталол [16–18]. Оценка адренореактивности

организма во время лечения соталолом позволит выделить группу пациентов, индивидуально более чувствительных к изучаемому ААП. Это разрешит более четко определить показания к назначению ААТ и снизить побочные эффекты проводимой терапии, такие как артериальная гипотония и брадикардия, последняя из которых является предрасполагающим фактором к возникновению проаритмогенного эффекта.

Проаритмогенное действие соталола связано с удлинением интервала $Q-T$. При удлинении интервала $Q-T$ более 500 мс прием препарата следует прекратить или снизить дозу [11, 17] (класс I, уровень A рекомендаций). По данным исследований SAFE-T, AFFIRM, эффективность соталола при ФП превышает 50%, его профилактическое действие может быть весьма продолжительным [8].

Целью работы является оценка эффективности соталола в зависимости от выраженности изменений адренореактивности организма и тонуса ВНС у пациентов с пароксизмальной формой ФП.

Материалы и методы

Обследовали 27 пациентов с диагнозом ИБС в сочетании с АГ, в возрасте от 45 до 77 лет (средний $63,8 \pm 7,82$ года) с документированными эпизодами ФП длительностью менее 48 ч. Средний функциональный класс хронической сердечной недостаточности по NYHA $1,87 \pm 0,14$. Диагноз основного заболевания устанавливали на основании общепринятых клинико-диагностических критериев. Инструментальные методы обследования пациентов с ФП включали электрокардиографию, измерение артериального давления (АД), холтеровское мониторирование (ХМ) электрокардиограммы (ЭКГ), эхокардиографию (ЭхоКГ).

Всем пациентам проводили оценку β -АРМ с использованием набора БЕТА-АРМ-АГАТ («Агат-Мед», Москва) до назначения соталола и на фоне его приема через 7–10 дней. Количественный метод оценки адренореактивности организма по изменению осморезистентности эритроцитов под влиянием БАБ позволяет судить о степени гиперадренергической десенситизации адренорецепторов на мембранах эритроцитов и прогнозировать индивидуальную чувствительность организма к БАБ [3, 15, 19].

Внедрение в клиническую практику и распространение метода 24-часовой регистрации ЭКГ по Холтеру и ее математический анализ позволили выявить частоту появления признаков гиперсимпатикотонии и гиперпарасимпатикотонии в различные фазы суточной активности [20]. При суточном ХМ ЭКГ возможно оценить электрическую деятельность сердца в зависимости от степени напряжения и взаимного равновесия составляющих частей ВНС [4, 20]. Нами изучены вариабельность синусового ритма сердца (ВРС), симпатикотонические и ваготонические нарушения ритма при пароксизмальной форме ФП.

Для оценки влияния ВНС на возможное возникновение пароксизмов ФП использовали 24-часовое ХМ ЭКГ. При анализе проведенных исследований определяли ВРС за 24 ч и отмечали преобладание тонуса симпатической (СВНС) или парасимпатической (ПВНС) частей ВНС. В зависимости от преобладания типа ВНС пациентов разделили на 3 группы. В 1-ю группу вошли 9 пациентов, у которых преобладал симпатический тип ВНС, во 2-ю группу — 11 пациентов, у которых пароксизмальная форма ФП была вагусно обусловленной; 3-я группа представлена 7 пациентами, у которых преобладание тонуса того или иного компонента ВНС отсутствовало (так называемый смешанный тип влияния ВНС).

Контактная информация:

Борисова Елена Вячеславовна — к.м.н., н.с. отд-ния ХЛСНРС и ЭКС, 634012 Томск, ул. Киевская, 111 А, тел./факс: +7(382)255-8396; e-mail: evb08@mail.ru

Сведения об авторах:

Афанасьев Сергей Александрович — д.м.н., проф., рук. лаб. молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики

Рябцова Татьяна Юрьевна — к.м.н., н.с. лаб. молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики

Кистенева Ирина Валерьевна — к.м.н., н.с. отд-ния ХЛСНРС и ЭКС

Баталов Роман Ефимович — к.м.н., с.н.с. отд-ния ХЛСНРС и ЭКС

Попов Сергей Валентинович — д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, рук. отд-ния ХЛСНРС и ЭКС

Таблица 1. Динамика изучаемых показателей у больных с ФП на фоне лечения соталолом в течение 6 мес

Показатель	До лечения	1 нед	1 мес	6 мес	<i>p</i>
САД (стоя), мм рт.ст.	148,4±20,6	130,6±18,4	128,4±20,6	126,2±9,5	0,01*
ДАД (стоя), мм рт.ст.	92,8±12,4	86±14,5	85±3,4	82,4±7,8	0,15
САД (сидя), мм рт.ст.	149,8±21,6	131,2±16,9	129,8±18,6	127,4±10,4	0,01*
ДАД (сидя), мм рт.ст.	96,7±11,4	87,3±13,6	82,9±7,8	80,4±9,7	0,26
ЧСС на синусовом ритме, уд/мин	89,4±14,6	82,8±8,6	72,3±10,3	72,4±9,5	0,31
Частота ПФП в неделю	3,2±1,3	0,7±1,2	0,8±1,3	0,83±0,7	0,001*
ЧСС во время ПФП, уд/мин	154,2±29,9	123±31,4	120,6±18,4	122,4±34,7	0,32
ЭКГ:					
<i>P—Q</i> , мс					
блокада ножек	136,5±16,4	144,4±11,4	163±14,2	180±10,2	0,04*
пучка Гиса	—	—	—	—	
<i>P—R</i> , мс	938±188	732±175	763±191	784±187	0,14
<i>R—R</i> , мс	946±176	754±168	776±183	791±179	0,22
<i>Q—T</i> , мс	454±34	421±38	433±26	436±27	0,19
ЭхоКГ:					
ФВ, %	62,45±10,7	58,8±3,6	56,34±9,4	53,4±9,6	00,29

Примечание. *p* — вероятность равенства средних значений показателей до лечения и спустя 6 мес; * — достоверное различие средних значений. ФВ — фракция выброса.

Таблица 2. Динамика ВРС до лечения соталолом и на фоне приема препарата у больных с пароксизмами ФП

Группа	До лечения			После лечения		
	мощность, мс ²		LF/HF	мощность, мс ²		LF/HF
	LF	HF		LF	HF	
1-я	1698±1465	472,5±284,7	3,6±0,9	1853±1085	580,6±371,7	3,2±0,4*
2-я	101,5±54,6	136,1±47,4	0,7±0,3	237,5±104,6	285,6±186,4	0,8±0,6
3-я	592,4±132,2	345,3±187,4	1,7±0,7	659,8±232,6	396,8±187,4	1,7±0,9

Примечание. * — статистически значимые различия (*p*=0,052).

У всех пациентам осуществляли электрокардиографический контроль предсердно-желудочковой проводимости, ЧСС, интервала *Q—T_c*.

Соталол назначали в дозе 160—240 мг/сут. Конечная доза препарата составила 160 мг/сут у 19 (70,3%) пациентов и 240 мг/сут у 8 (29,7%) в зависимости от уровня АД и ЧСС. Эффективность антиаритмического действия соталолола оценивали по предупреждению пароксизмов ФП, уменьшению их частоты и длительности.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программ Statistica 5,0 StatSoft Tulsa и статистического пакета SPSS v.17. Достоверность различий полученных результатов оценивали с использованием критерия знаковых рангов Вилкоксона, Манна—Уитни. Различия считали статистически значимыми при *p*<0,05.

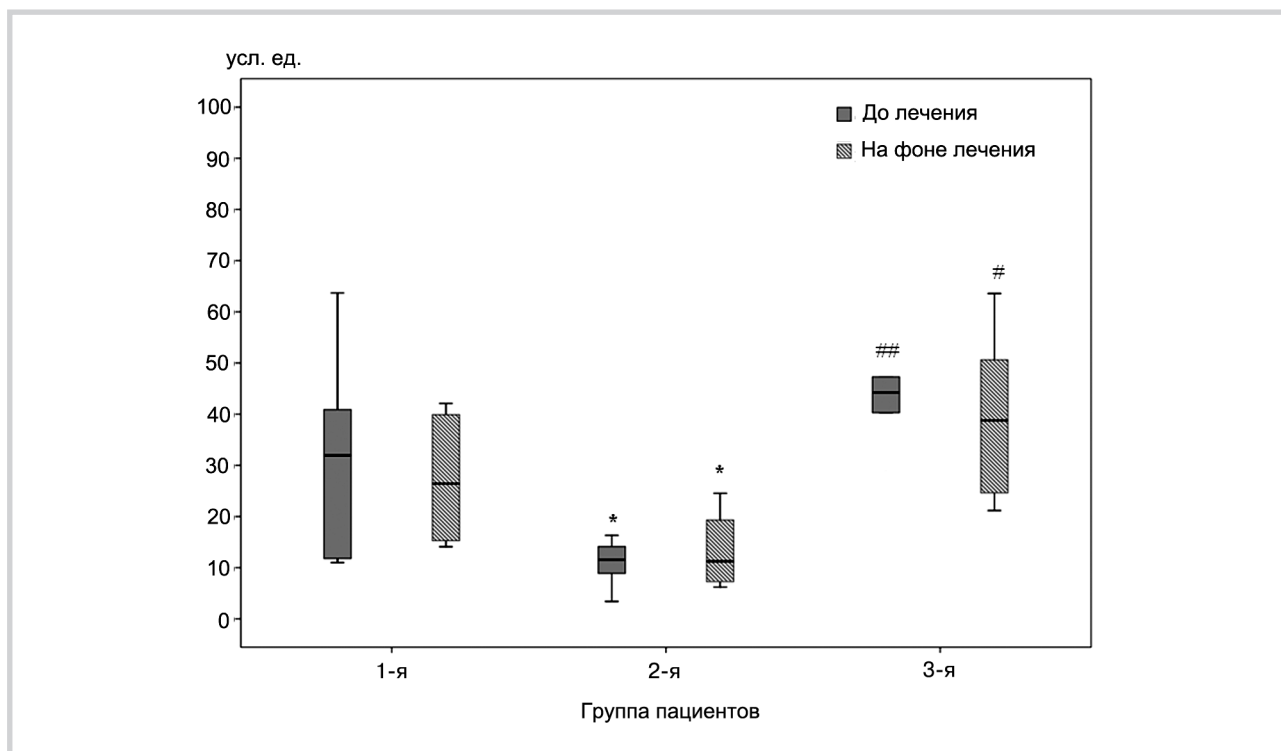
Результаты и обсуждение

Тщательный контроль ЧСС самими пациентами, повторное снятие ЭКГ, суточное ХМ ЭКГ не выявляли аритмогенного действия соталолола (табл. 1). В 1-й группе применение соталолола оказалось эффективным в предупреждении ФП у 5 (66,6%) из 9 пациентов. Влияние соталолола на ВНС проявилось в большем усилении мощности высокочастотной составляющей спектра ВРС (LF), чем низкочастотной (HF). Так, вегетативный баланс LF/HF до приема соталолола составил 3,61±0,90, на фоне приема — 3,22±0,41 (табл. 2). Соталол подавлял симпатическую ак-

тивность и активизировал парасимпатическую. Определение β-АРМ в образцах крови пациентов этой группы выявило увеличение показателя в 1,5 раза по сравнению с таковым у здоровых добровольцев (2—20 усл. ед.), что свидетельствует о десинситизации адренорецепторов в результате гиперактивации СВНС. Применение пациентами этой группы соталолола приводило к значительному снижению гипосмотического гемолиза эритроцитов на 17,4% — с 31,94 до 26,41 усл. ед. (см. рисунок). Отмеченная динамика β-АРМ позволяет сделать вывод о повышении осмотической резистентности эритроцитов в результате увеличения адренорецепторов на их поверхности.

Во 2-й группе у 11 пациентов вегетативный баланс LF/HF до приема соталолола составил 0,71±0,32, на фоне приема — 0,82±0,61. Эффекта от приема соталолола в этом случае мы не наблюдали ни у одного из пациентов. β-АРМ у пациентов с высокой активностью П-ВНС до применения соталолола был достоверно ниже, чем в 1-й группе, и составлял 11,54 усл. ед., что находится в пределах нормы (см. рисунок). Прием соталолола в течение 7 дней не привел к статистически значимым изменениям этого параметра, его абсолютные значения составили 11,26 усл. ед.

В 3-й группе вегетативный баланс LF/HF до приема соталолола составил 1,71±0,70, на фоне приема — 1,72±0,94. У 4 (57,1%) из 7 пациентов в данной группе наблюдался хороший или удовлетворительный результат лечения. Ис-



Изменения β -АРМ эритроцитов у пациентов с ФП на фоне приема соталола в зависимости от типа ВНС.

Различия статистически значимы между β -АРМ * — в 1-й и 2-й группах на соответствующих сроках лечения ($p < 0,05$); в 1-й и 3-й группах # — до приема препарата ($p < 0,05$), ## — на фоне приема препарата ($p < 0,005$).

ходные β -АРМ были достоверно ($p < 0,005$) выше, чем в 1-й и 2-й группах (см. рисунок), и превышали норму в 2,2 раза. Терапия соталолом в течение 7 дней сопровождалась незначительным снижением β -АРМ с 44,22 до 38,78 усл. ед., что сочетается с результатами, полученными при исследовании вегетативного баланса.

Снижение β -АРМ отмечено только у пациентов 1-й группы, т.е. только у лиц с преобладанием тонуса СВНС.

В литературе имеются данные о том, что стимуляция блуждающего нерва вызывает замедление ритма сердца тем больше, чем больше напряжение СВНС (феномен «усиления антагонизма») и приводит к ФП [1, 4]. Этот феномен исчезает после β -адренергической блокады, т.е. после применения БАБ.

Высокие индивидуальные величины β -АРМ, отражая повышенную активность симпатико-адреналовой системы (САС), характеризуют гиперadrenergический вариант ФП.

Адренорецепторный аппарат клетки является непосредственным детекторным звеном САС и связан с ее активностью механизмом саморегуляции по принципу обратной связи. При этом в результате повышения активности последней развивается защитная десенситизация адренорецепторов клеточных мембран, что в данной ситуации является причиной увеличения β -АРМ до 60 усл. ед. и более [10, 19]. Длительный прием соталола статистически значимо снижал β -АРМ, повышая чувствительность

адренорецепторов при сохранении достигнутого целевого снижения АД и ЧСС.

Влияние ВНС оценивали по спектральному анализу ВРС до назначения и на фоне лечения соталолом на 7—10-е сутки. Полученные результаты представлены в табл. 2.

Преобладание низкочастотных компонентов ВРС (от 0,04 до 0,15 Гц) свидетельствовало о повышении тонуса СВНС. В группе с хорошим эффектом таких больных оказалось 5 (66,6%). У больных с неэффективным лечением преобладали высокочастотные (0,15—0,40 Гц) компоненты, т.е. наблюдалось вагусное влияние ВНС.

Влияние соталола на ВНС проявилось в большем усилении мощности высокочастотной составляющей спектра ВРС, чем низкочастотной. Последнее достоверным было только у пациентов 1-й группы, т.е. только у пациентов с преобладанием СВНС соталол подавлял симпатическую активность и активизировал парасимпатическую.

Назначение соталола ведет к повышению общей ВРС (SDNN) и ее высокочастотного компонента (rMSSD).

Соталол в средних терапевтических дозах (160—240 мг) не снижал ФВ и не увеличивал предсердно-желудочковую проводимость до патологических значений. У лиц с пограничной и мягкой формой АГ препарат статистически значимо ($p = 0,01$) понижал уровень АД и хорошо переносился.

Наиболее целесообразно применять соталол для лечения гиперadrenergической формы ФП. Его использо-

вание предпочтительно при сочетании ИБС, АГ и гиперкинетического кардиального синдрома. Безопасность, хорошая переносимость и простота дозирования позволяют назначать соталол в амбулаторных условиях.

Полученные результаты позволяют считать, что наряду с такими методами контроля эффективности лечения ФП, как ХМ ЭКГ, ЭхоКГ, ЭКГ, можно рекомендовать использование лабораторного метода определения β -АРМ эритроцитов крови как наиболее доступного и чувствительного скринингового теста.

Исследование β -АРМ может использоваться в комплексной оценке состояния вегетативного статуса (а именно СВНС) у пациентов с пароксизмальной формой ФП в качестве скринингового показателя индивидуальной чувствительности к БАБ, позволяющего прогнозировать ожидаемый терапевтический эффект соталола.

ЛИТЕРАТУРА

1. Канорский С.Г., Скибицкий В.В. Пароксизмальная фибрилляция предсердий как неоднородный объект: взаимоотношения вегетативных влияний на сердце и уязвимости предсердий. *Кардиология*. 1999;2:66-69.
2. Ревившвили А.Ш. и др. *Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств*. ВНОА, 3-е изд., доп. и перераб. М.: МАКС Пресс; 2013:596.
3. Нечаева Г.И., Москвина Ю.В. Адренореактивность у пациентов с аритмическим синдромом, ассоциированным с дисплазией соединительной ткани, на фоне приема магния орота. *Кардиология*. 2011;3:54-57.
4. Вейн А.М. *Вегетативные расстройства: Клиника, лечение, диагностика*. М.: Медицинское информационное агентство; 2000:344.
5. Lorincz I, Szabo Z, Simk J, Szánthó E, Barta K, Füzi M, Szigeti G. Atrial fibrillation and the autonomous nervous system. *Orvosi Hetilap*. 2008;149:2019-2028.
6. Канорский С.Г. Современная медикаментозная терапия фибрилляции предсердий: выбор тактики, антиаритмических препаратов и схем лечения. *Кардиология*. 2012;9:58-63.
7. Hunter R, Schilling R. Long-term outcome after catheter ablation for atrial fibrillation: safety, efficacy and impact on prognosis. *Heart*. 2010;96:1259-1263.
8. Татарский Б.А., Баталов Р.Е., Попов С.В. *Фибрилляция предсердий: патофизиологические подходы к выбору антиаритмической терапии*. Томск: изд-во STT; 2013:484.
9. Zimetbaum P. Amiodarone for atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2007;356:935-941.
10. Стрюк Р.И., Длусская И.Г. *Адренореактивность и сердечно-сосудистая система*. М.; 2003:160.
11. Сулимов В.А., Напалков Д.А. Роль соталола в лечении нарушений сердечного ритма: современные подходы. *Фарматека*. 2009;6:16-21.
12. Попов С.В., Антонченко И.В., Карпов Р.С. Электрофизиологические изменения предсердий, приводящие к неэффективности профилактической антиаритмической терапии. *Кардиология*. 2005;9:35-38.
13. The Sicilian Gambit. A new approach to the classification of antiarrhythmic drugs based on arrhythmogenic mechanisms. Task force of the working on arrhythmias of the European society of cardiology. *Circulation*. 1991;84:1831-1851.
14. Терещенко С.Н., Утешев Ю.А., Морозова М.Н., Чуич Н.Г., Кочетов А.Г. Влияние биспролола и соталола на клинический статус пациентов с пароксизмальной формой мерцательной аритмии и хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2007;1:22-25.
15. Терещенко С.Н., Буланова Н.А., Утешев Ю.А., Морозова М.Н. Сравнение эффективности соталола и биспролола для удержания синусового ритма после кардиоверсии у больных пароксизмальной формой фибрилляции предсердий на фоне хронической сердечной недостаточности. Материалы Российского национального конгресса кардиологов «Российская кардиология: от центра к регионам». Томск; 2004;3(4):475-476.
16. Белоусов Ю.Б., Гуревич К.Г. *Клиническая фармакокинетика. Практика дозирования лекарств*. М.: Литтерра; 2005:288.
17. Недоступ А.В., Благова О.В. *Как лечить аритмии. Диагностика и терапия нарушений ритма и проводимости в клинической практике*. М.: Медпресс-информ; 2006:367.
18. Baek IH, Yun MH, Yun HY, Kwon KI. Pharmacokinetic, pharmacodynamic modeling of the cardiovascular effects of beta blockers in humans. *Arch Pharm Res*. 2008;31(6):814-821.
19. Малкова М.И., Булашова О.В., Хазова Е.В. Определение адренореактивности организма по адренорецепции клеточной мембраны при сердечно-сосудистой патологии. *Практическая медицина*. 2013;103(13):20-23.
20. Дабровски А., Дабровски Б., Пиотровски Р. *Суточное мониторирование ЭКГ*. (Перевод Корнеев Н.В., Грабко Н.Н.) М.: Медпрактика; 2000:208.

Поступила 07.04.2015