

Влияние соталола на вариабельность сердечного ритма у пациентов с фибрилляцией предсердий (клиническое наблюдение)

Е. П. Попова, к.б.н., доцент кафедры фармакологии¹

О. Т. Богова, д.м.н., проф. кафедры гериатрии и медико-социальной экспертизы²

С. Н. Пузин, д.м.н., проф., акад. РАН, заслуженный деятель науки России, заслуженный врач России, зав. кафедрой гериатрии и медико-социальной экспертизы¹, проф. кафедры лечебной физкультуры и спортивной медицины², зам. директора по науке³

Д. А. Сычев, д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии²

В. П. Фисенко, д.м.н., проф., акад. РАН, зав. кафедрой фармакологии¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, г. Москва

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» Минздрава России, г. Москва

³ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», Московская область, с/п Соколовское, д. Лыткино

Effect of sotalol on heart rate variability in patients with atrial fibrillation (clinical observation)

E. P. Popova, O. T. Bogova, S. N. Puzin, D. A. Sychyov, V. P. Fisenko

First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Moscow; Medical Academy for Postgraduate Continuous Education, Moscow; Federal Research Clinical Center for Resuscitation and Rehabilitation, Lytkino, Moscow Region; Russia

Резюме

Спектральный анализ вариабельности сердечного ритма позволяет судить о роли вегетативной нервной системы в регуляции деятельности сердца и широко и с успехом используется для оценки эффективности лекарственной терапии. Подбор лекарственной терапии с учетом индивидуальной клинической формы фибрилляции предсердий, а также вегетативного статуса пациента позволяет повысить эффективность лечения. В данном исследовании были изучены спектральные показатели у пациентов с фибрилляцией предсердий и влияние на эти показатели антиаритмического препарата III класса соталола.

Ключевые слова: спектральный анализ вариабельности ритма сердца, антиаритмические препараты III класса, соталола, фибрилляция предсердий.

Summary

Spectral analysis of heart rate variability gives an idea of the role of the autonomic nervous system in the regulation of chronotropic heart function. This method can be used to evaluate the effectiveness of drug therapy. Drug therapy should be carried out taking into account the individual clinical form of atrial fibrillation. Information about the vegetative status of the patient will undoubtedly increase the effectiveness of treatment. In this study, spectral parameters were studied in patients with atrial fibrillation. The effect of sotalol on the spectral parameters of heart rate variability was studied.

Key words: spectral analysis of heart rate variability, sotalol, atrial fibrillation.

Фибрилляция предсердий (ФП) может приводить к гибели пациентов [8] в результате тромбоэмболических осложнений, которые она вызывает, и считается наиболее опасной среди наджелудочковых аритмий. ФП часто встречается в клинической практике, особенно среди пациентов старше 65 лет и составляет почти 2% от общего количества аритмий. Кроме того, эта аритмия субъективно тяжело переносится пациентами, и поэтому ее лечение требует особого внимания кардиологов.

В течение последних десятилетий установлено, что в патогенезе различных видов аритмий, в частности ФП, значительную роль играет вегетативная нервная система (ВНС). В связи

с этим обстоятельством при терапии аритмии важно знать, как антиаритмические препараты влияют на вегетативную регуляцию сердца [11]. Простым и удобным способом определения вегетативного статуса пациента может являться спектральный анализ вариабельности сердечного ритма (ВСР), который дает представление о роли симпатического и парасимпатического отделов ВНС, а также гуморальных факторов в регуляции деятельности сердца [1, 12].

Материалы и методы

Изучены спектральные характеристики ВСР в группах пациентов с ФП. Исследование выполнено на базе ГБУЗ «ГКБ № 24»

Департамента здравоохранения г. Москвы (отделение кардиореанимации). В качестве антиаритмической терапии применялся соталола в дозе 40–80 мг внутрь два раза в день. Всего обследовано 82 пациента с ФП. В исследование были включены пациенты как с впервые выявленной ФП, так и имеющие заболевание от 6 месяцев до 8 лет. У всех пациентов в качестве сопутствующего заболевания отмечена гипертоническая болезнь III стадии, 3-й степени, риск – 4. В качестве сопутствующего заболевания у пациентов выявлены ишемическая болезнь сердца (ИБС) и нарушения проведения и (или) инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе, а также са-

Таблица
Спектральные показатели variability сердечного ритма у пациентов с фибрилляцией предсердий на фоне соталола (40–80 мг внутрь два раза в день), n = 82

	VLF, %	LF, %	HF, %	LF/HF	NN	SDNN	HVR
Впервые развившаяся ФП (группа 1)							
Среднее значение	59,49	30,27	9,540	3,35	1049,20	27,990	0,130
Стандартное отклонение	12,50	10,65	4,150	0,91	71,32	10,990	0,030
Впервые выявленная ФП + ИБС + ИМ (группа 2)							
Среднее значение	60,27	32,58	4,290	7,66	927,70	52,220	0,087
Стандартное отклонение	12,93	12,34	1,820	2,95	97,28	13,320	0,028
P (группы 1 и 2)	> 0,05	> 0,05	< 0,050	< 0,05	< 0,05	< 0,050	< 0,050
Длительно протекающая ФП (группа 3)							
Среднее значение	18,00	49,30	34,850	1,47	1025,90	49,050	0,099
Стандартное отклонение	5,230	12,31	8,100	0,47	61,10	6,960	0,014
P (группы 1 и 3)	< 0,050	< 0,05	< 0,050	< 0,05	> 0,05	< 0,050	< 0,050
Длительно протекающая ФП + ИБС + ИМ + СД (группа 4)							
Среднее значение	45,290	21,37	30,090	0,71	938,40	22,310	0,187
Стандартное отклонение	12,041	6,07	11,290	0,25	50,95	6,067	0,045
P (группы 3 и 4)	< 0,050	< 0,05	0,104	< 0,05	< 0,05	< 0,050	< 0,050

харный диабет (СД) второго типа. Эти пациенты наряду с антиаритмическими препаратами получали соответствующую терапию. Всем пациентам проводили лабораторные исследования согласно стандартам обследования: общеклинические, гематологические, биохимические. Были проведены инструментальные исследования: рентгенография грудной клетки, эхокардиография, ЭКГ.

ВСП изучали с помощью компьютерного комплекса Astrocad (Россия) в соответствии с требованиями рабочей группы Европейского общества кардиологов и Североамериканского общества стимуляции и электрофизиологии [12] на 5-минутных интервалах ЭКГ. Оценивались статистические, геометрические и спектральные показатели ВСП [1]:

- NN – средняя продолжительность сердечного цикла, мс (NN – ряд нормальных интервалов *normal to normal* с исключением экстрасистол);
- SDNN – стандартное отклонение сердечного цикла, мс. При коротких записях ЭКГ данный показатель оценивает короткие сердечные циклы;

- HRV – триангулярный индекс (величина, представляющая собой интеграл плотности распределения, то есть отношение общего числа RR интервалов к их максимуму), характеризует общую variability сердечных циклов;
- T – общая мощность спектра колебаний интервалов RR, мс²;
- VLF – мощность спектра интервалов RR в области очень низких частот 0,040–0,003 Гц (25–333 с), мс²;
- LF – мощность спектра интервалов RR в области низких частот 0,15–0,04 Гц (6,5–25,0 с), мс²;
- HF – мощность спектра интервалов RR в области высоких частот 0,40–0,15 Гц (2,5–6,5 с), мс²;
- %VLF – процент колебаний очень низких частот в общей мощности спектра;
- %LF – процент колебаний низких частот в общей мощности спектра;
- %HF – процент колебаний высоких частот в общей мощности спектра;
- LF/HF – симпато-вагальный индекс, отражающий баланс симпатических и парасимпатических регуляторных влияний на сердце.

Результаты обрабатывали статистически методом однофакторного дисперсионного анализа, достоверными считали результаты при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В спектре здорового человека, согласно литературным данным, преобладает мощность VLF, их доля составляет 60–70%. Мощность HF составляет 30–35% и преобладает над LF, доля которых равна 5–15%. Коэффициент LF/HF равен 0,3–0,4, что свидетельствует о преобладающей роли блуждающего нерва в регуляции хронотропной функции сердца [3].

При сравнении спектров variability сердечного ритма пациентов с впервые выявленной и длительно протекающей ФП было показано, что доля VLF в группе с впервые выявленной ФП составляет более половины спектра, тогда как в группе с длительно протекающей ФП этот показатель был равен 18%, доля LF была выше в группе с длительно протекающей ФП, однако коэффициент LF/HF в этой группе был в два раза ниже, чем в группе с впервые выявленной ФП

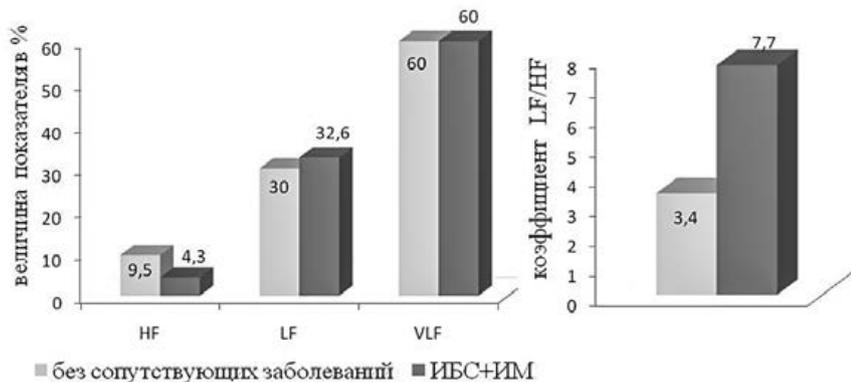


Рисунок 1. Спектральные показатели variability сердечного ритма у пациентов с впервые выявленной фибрилляцией предсердий без сопутствующих заболеваний и с ишемической болезнью сердца и инфарктом миокарда в анамнезе.

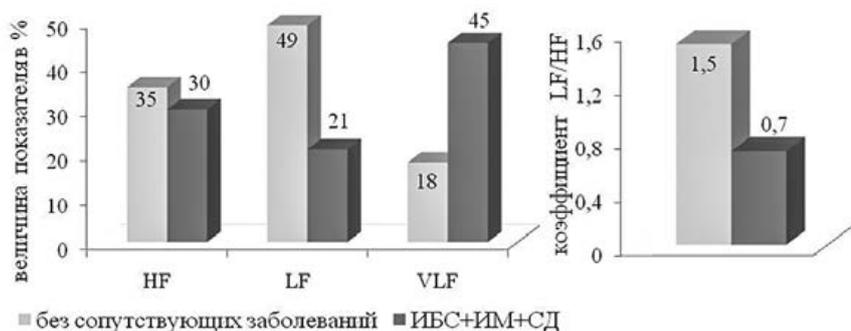


Рисунок 2. Спектральные показатели variability сердечного ритма у пациентов с длительно протекающей фибрилляцией предсердий без сопутствующих заболеваний и с ишемической болезнью сердца, инфарктом миокарда, сахарным диабетом второго типа в анамнезе.

из-за того, что доля HF в последней группе составляла всего 9,5%, тогда как в группе сравнения этот показатель равнялся 35% (см. табл.).

Таким образом, в обеих группах преобладают симпатические влияния на сердце, однако в группе с впервые выявленной ФП значительная роль принадлежит гуморальным факторам. Кроме того, в указанной группе роль блуждающего нерва была минимальна.

При спектральном анализе пациентов с впервые выявленной ФП и ИБС с ИМ в анамнезе было показано, что достоверных отличий с группой сравнения по интенсивности VLF и LF не было, доля HF была снижена в два раза, в результате коэффициент LF/HF превышал аналогичный показатель в группе сравнения в 2,5 раза (рис. 1). Таким образом, у пациентов с впервые выявленной ФП и ИБС с ИМ в анамнезе возрастают симпатические влияния на миокард.

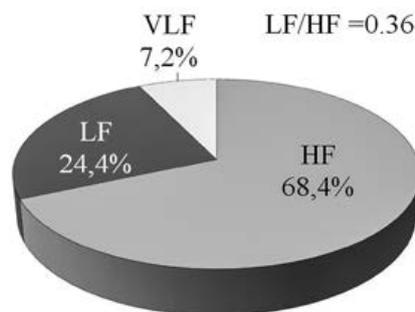


Рисунок 3. Спектр показателей variability сердечного ритма у пациента с часто рецидивирующей формой фибрилляции предсердий и гипертонией на фоне соталола (40 мг внутрь два раза в день).

В исследовании был также проведен спектральный анализ ВСР в группе пациентов с длительно протекающей ФП, ИБС и ИМ в анамнезе и СД второго типа. Доля VLF в группе пациентов с ИБС + ИМ + СД второго типа превышала аналогичный показатель в группе сравнения в 2,5 раза, доля LF были ниже в 2,3 раза, а доля HF значительно не изменилась (рис. 2). Коэффициент LF/HF в группе пациентов с длительно протекающими

ФП + ИБС + ИМ + СД второго типа был равен 0,7, что свидетельствует о преобладающем влиянии на хронотропную функцию сердца блуждающего нерва, кроме того, значительную роль играют гуморальные факторы. В группе пациентов с длительно протекающей ФП без сопутствующих заболеваний на фоне соталола преобладающее влияние на деятельность сердца сохраняет симпатическая нервная система.

Клинические случаи

В исследование вошли пациенты с длительно протекающей ФП, у которых наблюдалось особенное распределение спектральных характеристик ВСР, поэтому мы проанализировали эти случаи отдельно.

1. Был проведен анализ спектральных показателей пациента 77 лет, женского пола, с часто рецидивирующим течением ФП (приступ ФП развивается в среднем два раза в месяц), длительностью заболевания 6 месяцев. В качестве сопутствующего заболевания был диагностирован гипертиреоз. Доля HF значительно превышала аналогичный показатель в группе сравнения и составляла 68%, доли VLF и LF были в 2,5 раза ниже, коэффициент LF/HF был равен 0,4, что не только меньше аналогичного показателя в группе сравнения, но и приближается к значению в норме (рис. 3).

Таким образом, на фоне соталола у пациента с часто рецидивирующим течением ФП и гипертиреозом преобладающее влияние на деятельность сердца оказывает блуждающий нерв. Эти данные свидетельствуют о том, что повышение тонуса парасимпатической нервной системы может играть ведущую роль в развитии ФП. Вопреки общепринятому мнению о доминирующей роли симпатической нервной системы в развитии аритмии, при терапии ФП повышение симпатических влияний на сердце не следует рассматривать как неблагоприятный фактор. Следует отметить, что при спектральном анализе ВСР у пациента с часто рецидивирующим течением ФП и гипертиреозом на фоне соталола наблюдается значительное

(до 7%) снижение доли VLF, которые отвечают за гуморальную регуляцию, также применяемая доза соталолола была невысокой. Тогда как у здорового человека аналогичный показатель составляет более 60%. Возможно, это является неблагоприятным фактором и играет определенную роль в частом провоцировании приступа ФП.

2. В исследовании анализировали спектральные показатели ВСР у пациента 88 лет, женского пола, с длительно протекающей ФП, которому проводили комбинированную антиаритмическую терапию соталололом (80 мг внутрь два раза в день) и антигипертензивную терапию амлодипином (блокатор медленных кальциевых каналов L-типа третьего поколения) (5 мг раз в день). В качестве сопутствующего заболевания была диагностирована ГБ III стадии, III степени, риск – 4. Доля VLF была выше в 2,5, а доля HF – в 2,0 раза ниже, чем в группе сравнения, доля LF достоверно не изменялась, коэффициент LF/HF был выше, что свидетельствует о преобладании симпатических влияний на деятельность сердца (рис. 4).

В исследовании А. Н. Флейшмана с соавт. (2001) [3] было показано, что применение блокаторов кальциевых каналов показано пациентам с высоким уровнем медленных колебательных процессов. В этой группе пациентов антигипертензивный эффект блокаторов кальциевых каналов выражен максимально. В анализируемом случае у пациента наблюдались высокие значения артериального давления, и ему был подобран препарат из группы блокаторов кальциевых каналов, который оказался наиболее эффективным по сравнению с другими антигипертензивными средствами.

Спектральный анализ variability сердечного ритма, который показал, что у пациента высокий уровень медленных колебательных процессов, подтвердил правильность выбора препарата (рис. 5).

В патогенезе ФП установлена важная роль блуждающего нерва в возникновении и особенно в поддержании ФП [4, 5, 9]. Частота возник-

новения пароксизмальной ФП выше ночью, чем днем. Это связывают с повышением тонуса блуждающего нерва и возрастанием его влияния на сердце [2]. На фоне повышения тонуса блуждающего нерва эффективные рефрактерные периоды предсердий укорачиваются, что является одним из факторов, способствующих развитию re-entry [8, 13]. Одним из важных факторов поддержания устойчивого re-entry является неоднородность электрофизиологических свойств различных участков предсердий, особенно эффективного рефрактерного периода. К неоднородности характеристик приводит неравномерное пространственное распределение функциональных ионных каналов в предсердии. Таким образом, повышение тонуса блуждающего нерва сопровождается возрастанием дисперсии рефрактерности, что создает условия для возникновения ФП. Согласно рекоменда-

циям экспертов Европейского общества кардиологов и Североамериканского общества стимуляции и электрофизиологии (Sicilian Gambit), рефрактерный период предсердий считается «уязвимым» параметром при ФП [12], поэтому эффективными при ФП антиаритмическими препаратами признаны блокаторы калиевых каналов, которые вызывают удлинение эффективного рефрактерного периода предсердий. Вегетативный статус пациента, несомненно, участвует в проявлении антиаритмического эффекта препарата, поэтому при подборе лекарственной терапии необходимо учитывать индивидуальную клиническую форму ФП [6, 7, 10, 14], что повысит эффективность лечения. Быстро подобрать лекарственную терапию, а также контролировать эффективность лечения в динамике можно с помощью спектрального анализа ВСР, который является простым и доступным методом.

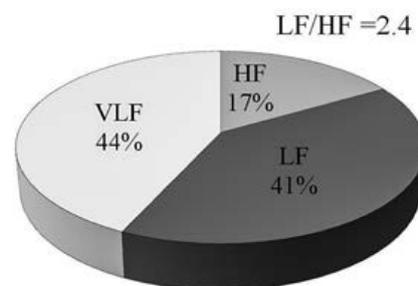


Рисунок 4. Спектр показателей variability сердечного ритма у пациента, которому проводили комбинированную терапию соталололом (80 мг внутрь два раза в день) и амлодипином (5 мг внутрь раз в день).

Заключение

На фоне соталолола у пациентов с фибрилляцией предсердий преобладают симпатические влияния на сердце независимо от длительности заболевания. Однако в группе с впервые выявленной фибрилляцией предсердий симпатическая активность была более выражена по сравнению с группой пациентов с длительно протекающей фибрилляцией предсердий. Кроме того, в указанной группе значительная

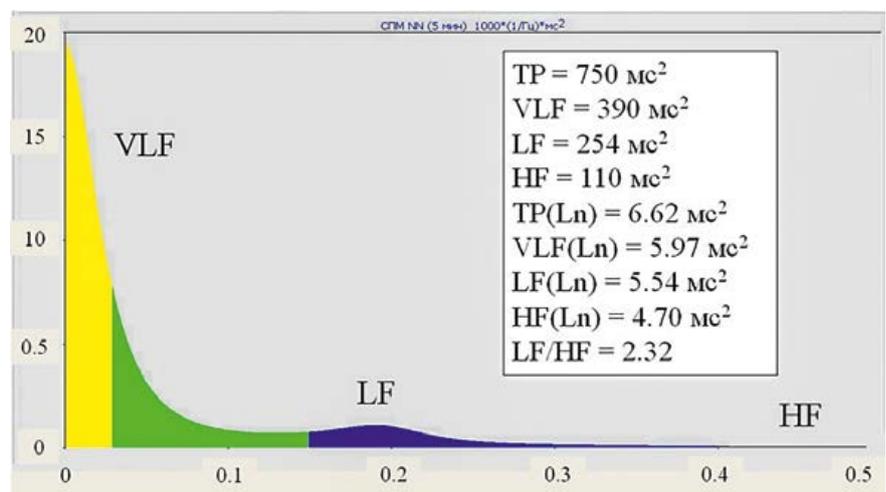


Рисунок 5. Спектрограмма variability сердечного ритма пациента, которому проводили комбинированную терапию соталололом (80 мг внутрь два раза в день) и амлодипином (5 мг внутрь раз в день). Примечание: по оси абсцисс – частота (Гц); по оси ординат – спектральная плотность мощности (с²/Гц × 100).

роль принадлежит гуморальным факторам, а значение блуждающего нерва минимально. Наличие ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда в анамнезе в группе пациентов с впервые выявленной фибрилляцией предсердий приводит к значительному увеличению симпатических влияний на сердце, коэффициент LF/HF возрастает почти в два раза. Тогда как в группе сравнения наличие дополнительных неблагоприятных факторов не приводит к повышению тонуса симпатической нервной системы. Наоборот, у пациентов с длительно протекающей фибрилляцией предсердий и ишемической болезнью сердца, инфарктом миокарда в анамнезе и сахарным диабетом второго типа на фоне соталолола преобладающее влияние на миокард оказывает блуждающий нерв, а соотношение компонентов спектра приближается к структуре спектра здорового человека. Таким образом, пациентам с длительно протекающей

фибрилляцией предсердий, имеющим в качестве сопутствующих заболеваний ишемическую болезнь сердца, инфаркт миокарда в анамнезе и сахарный диабет второго типа, показан соталол.

Список литературы

1. Баевский Р.М., Иванов И.И., Чирейкин А.В. и др. Анализ variability сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации). // Вестник Аритмологии. – 2001. – № 24. – С. 65–87.
2. Искендеров Б.Г., Рахматуллоев Ф.К. Структурные и электрофизиологические показатели функции сердца при пароксизмальной мерцательной аритмии. // Тер. архив. – 2001. – № 12. – С. 52–56.
3. Флейшман А.Н., Филимонов С.Н., Климина Н.В. Новый способ подбора препаратов для лечения артериальной гипертонии на основе спектрального анализа variability ритма сердца. // Тер. Архив. – 2001. – № 12. – С. 33–39.
4. Akselrod S., Eds M., Malik, A. J. Camm. Components of heart rate variability. Basis studies. In: Heart Rate Variability. // Armonk, N.-Y. Futura Publishing, Comp. Inc. – 1995. – P. 147–163.
5. Gal P., Elvan A., Rossi P. et al. Effect of parasympathetic nerve stimulation on atrial and atrioventricular nodal electrophysiological characteristics. // Int. J. Cardiol. – 2016. – Vol. 205. P. 83–85.
6. Hanley C. M., Robinson V. M., Peter R. Kowey P. R. Status of Antiarrhythmic Drug Development

for Atrial Fibrillation. New Drugs and New Molecular Mechanisms. // Circ. Arrhythm Electrophysiol. – 2016. – Vol. 9, N3. – P. 1–9.

7. Hohendanner F., Heinzel F. R., Blaschke F. et al. Pathophysiological and therapeutic implications in patients with atrial fibrillation and heart failure. // Heart Fail Rev. – 2018. – Vol. 23, N1. – P. 27–36.
8. Kirchhof P., Breithardt G., Bax J. et al. A roadmap to improve the quality of atrial fibrillation management: proceedings from the fifth Atrial Fibrillation Network. // European Heart Rhythm Association consensus conference. Europace. – 2016. – Vol. 18, N1. P. 37–50.
9. Lok N. S., Lau C. P. Abnormal vasovagal reaction, autonomic function, and heart rate variability in patients with paroxysmal atrial fibrillation. // Pacing Clin. Electrophysiol. – 1998. – Vol. 21, N2. P. 386–395.
10. Patel P. A., Ali N., Hogarth A., Tayebjee M. H. Management strategies for atrial fibrillation. // J. R. Soc. Med. – 2017. – Vol. 110, N1. – P. 13–22.
11. Stavrakis S., Humphrey M. B., Scherlag B. J. et al. Low-level transcutaneous electrical vagus nerve stimulation suppresses atrial fibrillation. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2015. – Vol. 65. – P. 867–75.
12. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurements, physiological interpretation and clinical use. // Circulation. – 1996. – Vol. 93. – P. 1043–1065.
13. Wang Z., Page P., Nattel S. Mechanism of flecainide's antiarrhythmic action in experimental atrial fibrillation. // Circ. Res. – 1992. – Vol. 71, N2. – P. 271–287.
14. Орлова Н.В., Федутаев Ю.Н. Школа здоровья для пациентов с фибрилляцией предсердий. // CardioСоматика. – 2019. – Т. 10. – № 3. – С. 50–59.

Для цитирования: Попова Е.П., Богова О.Т., Пузин С.Н., Сычев Д.А., Фисенко В.П. Влияние соталолола на variability сердечного ритма у пациентов с фибрилляцией предсердий (клиническое наблюдение). Медицинский алфавит. 2020; (2): 32–36. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-2-32-36>

For citation: Popova E.P., Bogova O.T., Puzin S.N., Sychyov D.A., Fisenko V.P. Effect of sotolol on heart rate variability in patients with atrial fibrillation (clinical observation). Medical alphabet. 2020; (2): 32–36. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-2-32-36>



Компания «Такеда» разрабатывает препарат для лечения вируса COVID-19

Компания «Такеда Фармасьютикал» сообщила членам Конгресса США, что начинает разработку поликлонального анти-SARS-CoV-2 – гипериммунного глобулина (Н-IG), предназначенного для лечения лиц с COVID-19, входящих в группу высокого риска. Одновременно с этим она изучит возможность применения собственных препаратов, как уже выпущенных на рынок, так и находящихся в разработке, для эффективного лечения инфицированных пациентов. SARS-CoV-2 – это вирус, вызывающий заболевание COVID-19.

Гипериммунные глобулины представляют собой получаемое из плазмы крови лекарственное средство, эффективность применения которого для лечения тяжелых острых респираторных вирусных инфекций уже продемонстрирована, и которое может стать одним из вариантов лечения COVID-19. Компания «Такеда» является ведущим производителем лекарственных средств, получаемых из плазмы крови, с более чем 75-летним опытом создания подобных препаратов, и обладает достаточной квалификацией для проведения исследований, разработки и производства поликлонального анти-SARS-CoV-2 гипериммунного Н-IG, получившего внутреннее обозначение TAK-888.

Механизм действия Н-IG состоит в повышении концентрации специфических антител к возбудителю, выделенных из плазмы крови выздоровевших пациентов или доноров, которые будут вакцинированы. После переноса антител в организм нового пациента они помогут иммунной системе больного надлежащим образом реагировать на инфекцию и тем самым повысят шансы на выздоровление. Ввиду низкой вероятности того, что необходимая для создания TAK-888 плазма крови будет получена от имеющихся на данный момент доноров плазмы, на начальном этапе «Такеда» намерена изготавливать данное средство на отдельном производственном участке предприятия компании в штате Джорджия (США). Его разработка и изготовление не должны отрицательно сказаться на способности «Такеды» производить другие лекарственные средства, получаемые из плазмы крови.

Кроме этого, фирма изучает, могут ли отдельные уже выпущенные на рынок препараты и соединения из ее лекарственного портфеля выступить в роли перспективных кандидатов для эффективного лечения COVID-19. В настоящее время работа находится на начальном этапе, однако она наделяется высоким приоритетом.

