

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ АМИОДАРОНА И БИСОПРОЛОЛА В ЛЕЧЕНИИ ЖЕЛУДОЧКОВОЙ ЭКСТРАСИСТОЛИИ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

В.М. Провоторов, М.Л. Глуховский*

Воронежская Государственная Медицинская Академия им. Н.Н.Бурденко Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию. 394036, Воронеж, ул. Студенческая, 10

Сравнительная эффективность амиодарона и бисопролола в лечении желудочковой экстрасистолии у пациентов с метаболическим синдромом

В.М. Провоторов, М.Л. Глуховский*

Воронежская Государственная Медицинская Академия им. Н.Н.Бурденко Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию. 394036, Воронеж, ул. Студенческая, 10

Цель. Сравнительное изучение антиаритмической эффективности амиодарона и бисопролола при длительном их использовании у пациентов с желудочковой экстрасистолией на фоне метаболического синдрома.

Материал и методы. В исследование были включены 146 пациентов, соответствовавших критериям метаболического синдрома AHA/NHLBI 2005 с поправкой для европейской популяции, страдавших симптоматической желудочковой экстрасистолией. У 52 из них в качестве антиаритмического препарата использовали амиодарон 200 мг один раз в сутки пять дней в неделю, 55 принимали бисопролол 10 мг ежедневно вечером, 39 составили контрольную группу. Эффективность терапии оценивали с помощью суточного мониторирования ЭКГ спустя 1, 3, 6, 9 и 12 месяцев.

Результаты. По окончании наблюдения выявлено существенное преимущество бисопролола по сравнению с амиодароном в эффективности (50% больных, леченных эффективно, против 17,3%, $p=0,02$). Отмечена также значимая разница по числу больных, прекративших прием препарата из-за потери эффекта (20% против 46,1%, $p=0,004$). Количество больных, отказавшихся от терапии из-за побочного действия, в обеих группах оказалось сравнимым. Сочетание возраста моложе 42 лет и количества морфологий желудочковых экстрасистол меньше 4 позволяло предсказать положительный результат антиаритмической терапии любым препаратом с чувствительностью 70,3% и специфичностью 65%.

Заключение. При антиаритмической терапии желудочковой экстрасистолии у лиц с метаболическим синдромом в течение 9-12 месяцев бисопролол имеет преимущество перед амиодароном. При этом необходимо регулярное повторное обследование в связи с возможным развитием рефрактерности и появлением побочных явлений.

Ключевые слова: метаболический синдром, амиодарон, бисопролол, желудочковая экстрасистолия.

РФК 2009;(6):29-34

Comparative efficacy of amiodarone and bisoprolol in treatment of ventricular premature beats in patients with metabolic syndrome

V.M. Provotorov, M.L. Gluhovsky*

Voronezh State Medical Academy named after N.N. Burdenko of Federal Agency for Health Care and Social Development. Studencheskaya ul. 10, Voronezh, 394036 Russia

Aim. Comparative study of amiodarone and bisoprolol efficacy in patients with ventricular arrhythmia and metabolic syndrome.

Methods. 146 patients with the AHA/NHLBI 2005 metabolic syndrome and symptomatic ventricular arrhythmia were included in the study. 52 patients received regular oral amiodarone (200 mg daily, 5 days a week) therapy, 55 patients received bisoprolol (10 mg daily) treatment and 39 patients did not receive any antiarrhythmic therapy (control group). Treatment efficacy was evaluated by Holter monitoring (before start and after 1, 3, 6, 9, 12 months of therapy).

Results. Significant efficacy advantage of bisoprolol vs this of amiodarone was observed in 12 months of therapy (50.0% of effectively treated patients vs 17.3%, $p=0.02$). Significant difference in a number of patients ceased therapy because of antiarrhythmic effect loss was also revealed (20.0% vs 46.1%, $p=0.004$). A number of patients stopped therapy because of side effects was comparable in the both groups. Patient age younger than 42 years old in combination with a number of ventricular premature beats morphology less than 4 allowed predicting effective antiarrhythmic treatment for both drugs with sensitivity of 70.3% and specificity of 65.0%.

Conclusion. Bisoprolol have an advantage (versus amiodarone) within 9-12 month therapy in patients with ventricular premature beats and metabolic syndrome. Drug refractoriness and side effects monitoring is necessary.

Key words: metabolic syndrome, amiodarone, bisoprolol, ventricular premature beat.

Rational Pharmacother Cardiol 2009;(6):29-34

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): digoxin@mail.ru.

Желудочковая экстрасистолия (ЖЭС) широко распространена во взрослой популяции и, по существу, является у большинства лиц, направляемых на холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ ЭКГ). Достигнуты существенные успехи в ее хирургическом лечении, связанные с имплантацией кардиовертеров-дефибрилляторов (ИКД) и разработкой методики радиочастотной абляции аритмического очага. В то же время указывается на предпочтительность антиаритмической терапии (ААТ) у пациентов с нечастой экстрасистолией и/или неустойчивым характером желудочковой тахикардии (ЖТ) [1, 2]. Подбор ААТ рекомендуется также для уменьшения числа срабатываний ИКД [1]. Бета-адреноблокаторы, амиодарон и соталол отмечаются в литературе в качестве средств, имею-

щих предпочтение перед остальными [1, 2]. При этом ХМ ЭКГ рассматривается как надежный способ количественной и качественной оценки ЖЭС, анализа эффективности антиаритмических препаратов (ААП) [3, 4].

В литературе обсуждаются аспекты патологии сердца, ассоциированной с метаболическим синдромом (МС). Указывают на наличие в миокарде существенных структурных изменений [8], физиологических нарушений [9, 10, 11]. В ряде клинических исследований показана связь между МС и мерцанием предсердий, трепетанием предсердий, удлинением интервала QTc и увеличением дисперсии QTc, нарушением атриовентрикулярного проведения, дисфункцией синусового узла, снижением вариабельности ритма сердца, внезапной сердечной смертью [13, 14, 15,

16, 17]. Имеются единичные сообщения о характеристике ЖЭС у данной категории больных [15]. Учитывая эти сведения, можно предполагать существование определенных особенностей ААТ ЖЭС на фоне МС.

Цель исследования - изучение антиаритмической эффективности амиодарона и биспролола при длительном их использовании у пациентов с МС.

Материал и методы

В проспективное исследование включали лиц обоего пола старше 15 лет, соответствующих критериям метаболического синдрома (МС) АНА/НHLBI 2005 с поправкой для европейской популяции [5]. Отбирали пациентов, у которых жалобы на перебои в работе сердца во время ХМ ЭКГ удалось сопоставить со всплесками частой ЖЭС (не менее 30 в час). 24-часовое мониторирование ЭКГ выполняли с помощью аппаратно-программного комплекса "Валента", оснащенного трехканальными мониторами непрерывного типа МН-02-5 и программным обеспечением версии 1.4 (НПП "Нео", Санкт-Петербург). Исключали лиц, имевших ишемическую болезнь сердца (ВНОК 2004 [7]), сахарный диабет (ADA 2007 [6]), пороки сердца, хроническую сердечную недостаточность ФК III-IV, фракцию выброса ниже 40%, индекс массы миокарда левого желудочка более 150 г/м², индекс массы тела 40 кг/м² и выше, а также тяжелые заболевания внутренних органов. Помимо этого, не включали больных с желудочковой тахикардией (ЖТ) длительностью более 10 секунд, синдромом слабости синусового узла с паузами свы-

ше 3000 мс или средней частотой сердечных сокращений (ЧСС) менее 50 уд/мин за любой час бодрствования, атриовентрикулярной (АВ) блокадой II-III степени, имплантированным электрокардиостимулятором, эпизодами удлинения скорректированного интервала QT более 460 мс, признаками предвозбуждения по дополнительному пути проведения.

Исследование проводилось в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации, все пациенты давали письменное информированное согласие на участие в нем.

Согласно указанным критериям в исследование были включены 146 человек. Во всех случаях экстрасистолия была распределена в виде серии всплесков и по дневнику ХМ ЭКГ соответствовала кратковременным эпизодам головокружения, расстройства сознания, необычной слабости. В связи с этим больные в жизненных ситуациях испытывали трудности, требующие повышенного внимания, и однозначно желали их устранения с помощью ААТ. По плану исследования пациентов разбили на три группы (амиодарон, биспролол и контроль). Характеристика включенных в исследование лиц представлена в табл. 1, сформированные группы были сравнимыми по клиническим показателям и результатам эхокардиографии.

Спектр желудочковой эктопической активности, наблюдавшейся у пациентов, отражен в табл. 2. Практически у половины больных в каждой подгруппе помимо одиночной была выявлена экстрасистолия высоких градаций (парная и/или пробежки ЖТ). Существенных межгрупповых отличий в характеристике ЖЭС не было.

Таблица 1. Сравнительная характеристика больных, включенных в исследование

Показатель	Амиодарон, n = 52	Биспролол, n = 55	Контроль, n = 39
Возраст, лет*	46.3±5.5	39.8±6.1	48.3±7.2
Мужской пол, %	46.1	41.8	59.0
Систолическое АД, мм рт.ст.	156,3±15,8	162,0±17,7	153,4±12,8
Диастолическое АД, мм рт.ст.	95,4±8,8	101,3±10,5	103,2±6,3
Окружность талии у мужчин, см	115,3±6,8	109,6±8,5	120,3±10,0
Окружность талии у женщин, см	100,8±7,7	106,5±9,4	102,5±10,1
Окружность талии/окружность бедер у мужчин	1,05±0,07	1,12±0,06	1,08±0,05
Окружность талии/окружность бедер у женщин	0,99±0,08	1,02±0,05	1,06±0,07
Индекс массы тела, кг/м ²	32,5±3,6	30,2±4,8	33,1±3,4
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	4,1±0,8	4,4±1,2	3,9±0,6
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,0±0,2	0,9±0,1	0,9±0,2
Триглицериды, ммоль/л	2,2±0,2	2,5±0,63	2,0±0,1
Глюкоза крови, ммоль/л	6,5±0,4	6,3±0,5	6,6±0,5
Конечный диастолический объем левого желудочка, мл	105,8±13,2	111,4±15,5	102,6±9,8
Фракция выброса левого желудочка, %	61,4±5,5	66,2±7,0	62,4±6,2
Диаметр левого предсердия, мм	40,1±3,7	38,5±4,1	41,8±4,0
Индекс массы миокарда левого желудочка у мужчин, г/м ²	129,4±7,5	125,0±9,9	131,2±8,2
Индекс массы миокарда левого желудочка у женщин, г/м ²	112,3±9,6	113,4±8,5	117,7±6,9
Прием статинов, %	86,5	81,8	82,5
Прием ингибиторов АПФ, %	94,2	94,5	92,3
Прием диуретиков, %	19,2	27,3	25,6
*p<0.05 для всех показателей			

Таблица 2. Характеристика желудочковой эктопической активности у включенных пациентов

Показатель	Амиодарон, n = 52	Биспролол, n = 55	Контроль, n = 39
Общее количество ЖЭС за сутки	488,3±51,4	541,3±33,8	516,8±62,4
Количество одиночных ЖЭС	421,9±44,2	462,7±28,2	447,8±52,0
Количество морфологий одиночной ЖЭС	4,8±2,5	4,1±1,9	5,3±1,7
Количество желудочковых пар	17,7±3,5	19,5±4,0	17,2±3,4
Количество эпизодов ЖТ	9,6±3,5	12,5±4,7	9,3±3,9
Количество циклов в самой длинной цепочке ЖТ	4,7±2,3	5,1±2,5	5,3±2,0
Лица, имевшие только одиночную ЖЭС	27 (51,9)	27 (49,1)	19 (48,7)
Лица, имевшие парную ЖЭС	10 (19,2)	11 (20,0)	8 (20,5)
Лица, имевшие ЖТ	15 (28,8)	17 (30,9)	12 (30,8)

*p<0.05 для всех показателей

Таблица 3. Количество лиц, у которых имелись критерии эффективности (псевдоэффективности) ААТ и их доля относительно исходного объема группы

Срок наблюдения	Амиодарон n = 52	Биспролол n = 55	Контроль n = 39	P ₁₋₃	P ₂₋₃	P ₁₋₂
Через 1 месяц	40 (76,9%)	39 (70,9%)	10 (25,6%)	<0,00001	<0,00001	<0,60
Через 3 месяца	31 (59,6%)	36 (65,4%)	2 (5,1%)	<0,00001	<0,00001	<0,58
Через 6 месяцев	20 (38,5%)	33 (60,0%)	0	<0,00001	<0,00001	<0,07
Через 9 месяцев	11 (21,1%)	30 (54,5%)	0	<0,00001	<0,00001	<0,03
Через 12 месяцев	9 (17,3%)	28 (50,9%)	0	<0,00001	<0,00001	<0,02

У 52 пациентов (группа 1) в качестве ААП использовали амиодарон (амиокордин фирмы "KRKA", Словения). Лечение начинали с перорального приема 200 мг трижды в сутки в течение семи дней, после этого дозу снижали до 200 мг перорально дважды в сутки в течение семи дней, а затем — до 200 мг перорально один раз в сутки в течение семи дней. По окончании 21-дневного периода насыщения переходили к поддерживающей терапии амиокордином в дозе 200 мг перорально один раз в сутки пять дней в неделю. 55 больных (группа 2) принимали таблетки биспролола (конкор фирмы "Merck", Германия) 10 мг ежедневно вечером. Оставшиеся 39 пациентов (группа 3) не получали ААП. Препараты назначались сроком на 12 месяцев. Все больные помимо ААП получали гипотензивную и гиполипидемическую терапию.

Эффективность проводимой ААП оценивали с помощью повторных ХМ ЭКГ, выполнявшихся спустя месяц от начала наблюдения, а затем через 3, 6, 9 и 12 месяцев. Препарат считали эффективным, если на фоне его приема общее количество ЖЭС уменьшалось в четыре раза, а число ЖЭС высоких градаций — не менее чем в десять раз [4].

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета Statistica 6.0 (Stat Soft, Inc). Метод Каплана-Майера использовали при построении кривых сохранения эффективности ААП в изучаемых группах, сравнение их осуществляли с помощью критерия Жехана-Уилкоксона. Средние величины сравнивали, выполняя t-тест для независимых (зависимых) выборок. Категоризированные переменные сопоставляли, используя односторонний критерий Фишера. Модель пропорциональных интенсивностей Кокса применялась для про-

гнозирования эффективности ААП. Данные представлены в виде средних арифметических значений и стандартных отклонений ($M \pm SD$). Статистически значимым считали уровень $p < 0.05$.

Результаты

При анализе данных, полученных спустя 1 месяц от начала наблюдения, выявлено существенное снижение эктопической активности на фоне ААП (рис. 1). По сравнению с исходными показателями отмечено статистически значимое уменьшение среднего суточного количества одиночных экстрасистол как в первой (с $421,9 \pm 44,2$ до $148,6 \pm 24,3$, $p = 0,02$), так и во второй (с $462,7 \pm 28,2$ до $177,3 \pm 25,9$, $p = 0,03$) группах. Аналогичные изменения наблюдались в количестве парной ЖЭС и ЖТ: для парных имело место снижение с $17,7 \pm 3,5$ до $6,6 \pm 2,5$ на фоне амиодарона ($p = 0,02$) и с $19,5 \pm 4,0$ до $11,0 \pm 2,1$ на фоне биспролола ($p = 0,04$); для ЖТ, соответственно, с $9,6 \pm 3,5$ до $1,8 \pm 1,5$ ($p = 0,03$) и с $12,5 \pm 4,7$ до $1,4 \pm 1,0$ ($p = 0,04$). В контрольной группе также выявлено некоторое угасание эктопической активности, имевшее характер тенденции. Обнаружить статистически значимые различия в эффективности между первой и второй группами спустя 1 месяц не удалось.

В табл. 3 представлена динамика эффективности ААП. И в первой, и во второй группах в течение исследования отмечено прогрессивное уменьшение числа лиц, продолжавших прием ААП. Это объяснялось потерей эффекта препарата, развитием побочных действий и случайным выбытием пациентов. В третьей группе у части лиц в начале наблюдения наблюдалось спонтанное исчезно-

Таблица 4. Количество лиц, прекративших прием ААП, и их доля относительно исходного объема группы

Срок наблюдения	Амиодарон n=52			Бисопролол n=55			p1-4	p2-5
	1	2	3	4	5	6		
	потеря эффективности	побочное действие	случайные факторы	потеря эффективности	побочное действие	случайные факторы		
1 месяц	9 (17,3%)	2 (3,8%)	1 (1,9%)	7 (12,7%)	7 (12,7%)	2 (3,6%)	0,35	0,09
3 месяца	4 (7,7%)	5 (9,6%)	0	1 (1,8%)	1 (1,8%)	1 (1,8%)	0,16	0,09
6 месяцев	5 (9,6%)	5 (9,6%)	1 (1,9%)	1 (1,8%)	2 (3,6%)	0	0,09	0,20
9 месяцев	5 (9,6%)	4 (7,7%)	0	1 (1,8%)	2 (3,6%)	0	0,09	0,31
12 месяцев	1 (1,9%)	1 (1,9%)	0	1 (1,8%)	1 (1,8%)	0	0,74	0,74
Всего	24 (46,1%)	17 (32,7%)	2 (3,8%)	11 (20,0%)	13 (23,6%)	3 (5,4%)	0,004	0,20

вление аритмии; спустя 6 месяцев она возобновилась во всех случаях. И у принимавших бисопролол, и у получавших амиодарон в течение дальнейшего исследования ЖЭС выявлялась значимо реже, чем в группе сравнения. При этом бисопролол имел преимущество в антиаритмической эффективности, достигшее статистической значимости к 9 месяцу наблюдения и сохранявшееся по его окончании (рис. 2).

Проанализировали характеристики лиц, выбывших из исследования (табл. 4). Основная масса случаев неэффективности (17,3% и 12,7%, отличие незначимое) в обеих группах выявлена спустя 1 месяц от начала исследования. При дальнейшем наблюдении доля чувствительных к амиодарону лиц продолжала сокращаться, тогда как выбытие принимавших бисопролол носило спорадический характер. По окончании исследования между первой и второй группами отмечена статистически значимая разница по числу больных, прекративших прием препарата из-за потери эффекта (46,1% против 20%, $p=0,004$). Количество отказов от ААТ из-за побочных эффектов в обеих группах оказалось сравнимым. При этом из 11 случаев побочного действия бисопролола у 7 пациентов он был отменен спустя 1 месяц от начала приема (63,6%). У пациентов, получавших амиодарон, выбывание, напротив, было регулярным (1-5 человек при

Таблица 5. Количество случаев побочного действия ААП и их доля относительно исходного объема группы

Побочный эффект	Амиодарон n=52	Бисопролол n=55	p
Симптоматическая синусовая брадикардия*	7 (13,5%)	9 (16,4%)	0,44
АВ-блокада II – III степени	3 (5,8%)	1 (1,8%)	0,29
Дисфункция синусового узла с паузами свыше 3000 мс	3 (5,8%)	2 (3,6%)	0,47
Удлинение QTc свыше 460 мс	2 (3,8%)	0	0,23
Появление ЖТ новой морфологии	1 (1,9%)	0	0,49
Нарушение сна	0	1 (1,8%)	0,51
Гипотиреоз	1 (1,9%)	0	0,49
Всего	17 (32,7%)	13 (23,6%)	0,20

*со средней ЧСС менее 50 уд/мин за любой час бодрствования

каждом обследовании). Среди причин, требовавших прекращения приема препарата, преобладали разнообразные брадиаритмии (табл. 5) без существенного межгруппового различия.

Изучили ценность отдельных факторов для предсказания результата ААТ. В регрессионную модель Кокса в качестве

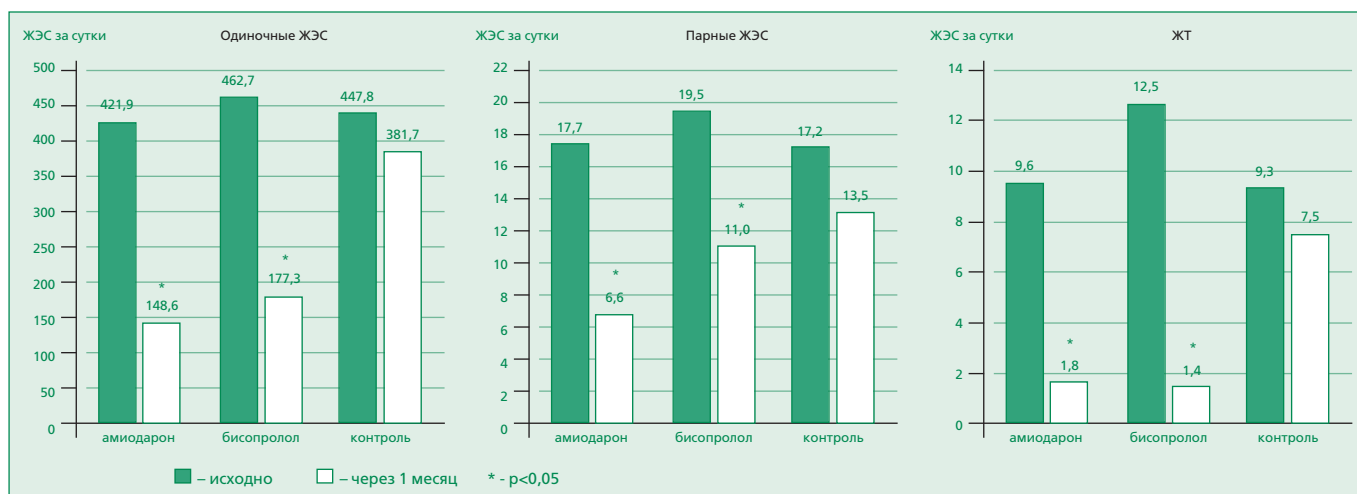


Рисунок 1. Количественная динамика желудочковой экстрасистолии за 1 месяц наблюдения

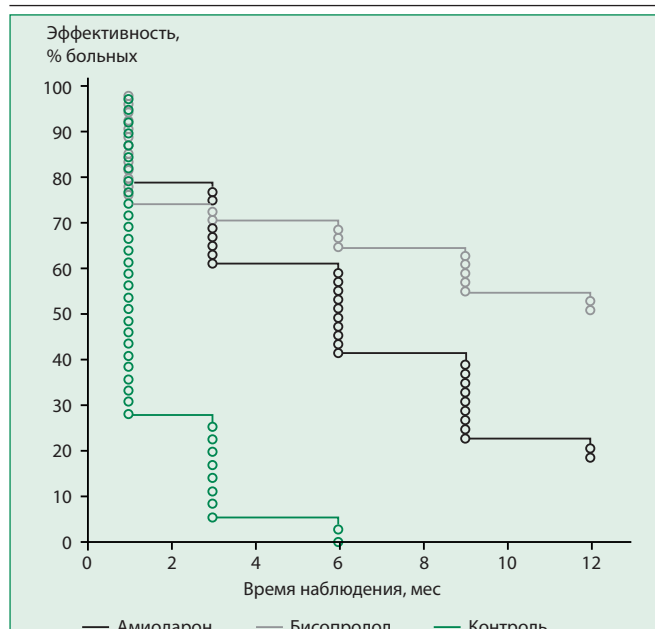


Рисунок 2. Кривые Каплана-Майера сохранения эффективности ААТ к 12 месяцу наблюдения

предикторов включили возраст, мужской пол, систолическое и диастолическое АД, уровень холестерина ЛПВП, триглицеридов, глюкозы плазмы, количество ЖЭС за сутки, количество морфологий ЖЭС, количество парных/ЖТ, число циклов в самом длинном эпизоде ЖТ. Зависимой переменной считали эффективность ААТ спустя 12 месяцев (1 - да, 0 - нет). При дальнейшем анализе наибольшее прогностическое значение имели количество морфологий ЖЭС ($\beta = -0,11$, $p = 0,02$), число циклов в самом длинном эпизоде ЖТ ($\beta = -0,05$, $p = 0,03$), возраст ($\beta = -0,06$, $p = 0,04$) и диастолическое АД ($\beta = -0,09$, $p = 0,04$). Сочетание возраста моложе 42 лет и количества морфологий ЖЭС меньше 4 позволяло предсказать положительный результат ААТ любым препаратом с чувствительностью 70,3% (26 из 37 пациентов) и специфичностью 65,0% (26 из 40 человек).

Обсуждение

Проблема желудочковых тахикардий у лиц с МС освещается в современной литературе [15, 18, 19, 20, 21]. В качестве ее решения справедливо предлагается снижение массы тела [22, 23]. В то же время части пациентов требуются более энергичные мероприятия, вплоть до имплантации ИКД [1]. Имеются сообщения о радиочастотной абляции очага ЖЭС, опосредованной МС [15].

В нашем исследовании в качестве ААП использованы амиодарон и бисопролол, что соответствует современным рекомендациям по лечению желудочковых аритмий [1]. В обеих группах в течение наблюдения отмечено прогрессивное сокращение числа пациентов, продолжавших прием препарата. Интенсивность выбывания пациентов оказалась наибольшей спустя 1 месяц от начала (11 из 52 и 14 из 55 человек), что соответствует первой оценке эффективности и переносимости ААП. При этом не выявлено

значимой межгрупповой разницы ($p = 0,6$), хотя имелась некоторая тенденция к накоплению побочных явлений при приеме бисопролола (3,8% против 12,7%, $p = 0,09$).

При дальнейшем наблюдении из группы амиодарона регулярно выбывали 2-10 пациентов, всего за период от 3 до 12 месяцев 15 человек выбыли из-за потери эффективности и 15 - из-за побочных эффектов. Таким образом, первичное получение критериев эффективности амиодарона по данным ХМ ЭКГ предсказывало успешную ААТ в отсроченном периоде лишь у 10 из 40 лиц (25,0%). Среди принимавших бисопролол выбывание спустя 3-12 месяцев, напротив, носило спорадический характер: 4 случая неэффективности и 6 - непереносимости. Из 39 больных, у которых первично были получены признаки эффективности бисопролола, 29 (74,4%, отличие от первой группы при $p < 0,0001$) продолжали ААТ по окончании наблюдения. Обнаружены статистически значимые различия между первой и второй группами по количеству больных, выбывших спустя 3-12 месяцев из-за неэффективности (15 из 52 - 28,8% против 4 из 55 - 7,3%, $p = 0,003$) и побочного действия (15 из 52 - 28,8% против 6 из 55 - 10,9%, $p = 0,02$). Таким образом, первичное получение признаков эффективности бисопролола предсказывало успешную ААТ у большинства пациентов.

Данные, полученные в нашем исследовании, указывают на хорошую антиаритмическую эффективность бисопролола при лечении ЖЭС у лиц с МС (наличие эффекта спустя 1 месяц от начала приема у 39 из 55 (70,9%) по сравнению с 10 из 39 (25,6%) в контрольной группе, $p = 0,00001$). Отмечено сохранение эффективности при длительной терапии (спустя 12 месяцев 28 из 55 (50,9%) против 0 из 39 в контрольной группе, $p < 0,00001$). Эти результаты согласуются со сведениями литературы о патогенезе МС. Активация симпатической нервной системы относится к его неоспоримым компонентам [5, 24], коррелирует с риском возникновения жизнеугрожающих тахикардий у лиц с метаболическими факторами риска [20, 21] и является одним из ключевых звеньев патогенеза внезапной смерти. Являясь высокоселективным блокатором β_1 -адренорецепторов, бисопролол может, таким образом, устранять электрофизиологические условия возникновения и/или поддержания желудочковой эктопической активности у больных с МС.

Достаточно большое количество пациентов выбыло из исследования из-за побочных эффектов ААТ: 17 из 52 (32,7%) в первой группе и 13 из 55 (23,6%) во второй. Следует, однако, отметить, что основная их масса (25 из 30 (83,3%) всех больных с отменой ААП из-за побочных эффектов, или у 23,4% всех больных (107), получавших ААП) пришлось на разнообразные брадикардии - симптоматическую синусовую брадикардию, аресты синусового узла, АВ-блокаду высоких степеней. Вероятным объяснением этого факта является латентное существование патологии проводящей системы сердца до включения в исследование.

Склонность к нарушениям проводимости рассматривается в литературе в качестве типичного поражения сердца при ожирении [25, 26, 27]. Она объясняется высоким плазменным уровнем свободных жирных кислот, вызывающих эктопическое отложение в миокарде проводящей системы липидов, развитие феномена липотоксичности, индукцию апоптоза [28]. Учитывая эти данные, следует, видимо, проявлять определенную осторожность при назначении ААП пациентам с ЖЭС на фоне МС.

Эффективность амиодарона в качестве ААП при лечении ЖЭС у лиц с МС в отсроченном периоде оказалась ниже в сравнении с группой биспролола: спустя 12 месяцев 17,3% против 50,9%, $p=0,02$. Этот факт, предположительно, подчеркивает важную роль симпатической нервной системы в патогенезе желудочковой эктопической активности у данного контингента. Являясь неконкурентным симпатическим антагонистом, амиодарон неспособен в той же мере устранять гиперсимпатикотонию, что и β_1 -адреноблокатор биспролол. Определенное значение имеют также особенности пациентов, получавших препарат [29]. Обладая высокой жирорастворимостью, амиодарон интенсивно распределяется в жировую ткань. Печеночный метаболизм препарата приводит к накоплению фармакологически активного дезэтиламиодарона, усиливающего основное действие. МС вызывает глубокие изменения в метаболизме жировой ткани и печени, опосредованные

инсулинорезистентностью, липотоксичностью, секретацией адипоцитокинов [5]. Учитывая это, не исключается существование определенных особенностей в фармакокинетике препарата у лиц с МС.

Следует отметить, что у 10 из 39 лиц третьей группы (25,6%) при обследовании через 1 месяц также удалось выявить критерии "эффективности", что соответствует, видимо, спонтанной ремиссии аритмии. В то же время, уже спустя 6 месяцев все эти пациенты выбыли из-за возобновления интенсивной ЖЭС.

Заключение

Таким образом, антиаритмическая терапия ЖЭС в течение 9-12 месяцев биспрололом имеет преимущество перед терапией амиодароном у лиц с МС. У пациентов с МС сочетание возраста моложе 42 лет и количества морфологий ЖЭС за сутки меньше 4-х позволяет предсказать положительный результат дальнейшей антиаритмической терапии как амиодароном, так и биспрололом с чувствительностью 70,3% и специфичностью 65,0%.

При назначении антиаритмических препаратов у больных МС необходимо регулярное повторное обследование в связи с возможным развитием рефрактерности и/или побочных явлений. У части лиц с МС возможно спонтанное исчезновение ЖЭС, носящее транзиторный характер.

Литература

1. Zipes D.P., Camm A.J., Borggrefe M. et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death): Developed in Collaboration With the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2006;114:e385-484.
2. Sato M., Kohya T., Yokoshiki H., Kitabatake A. The trend of anti-arrhythmic drug development [in Japanese]. *Nippon Rinsho* 2002;60(7):1341-7.
3. Erdogan O. Holter monitoring in the prognosis of sudden cardiac death. *Anadolu Kardiyol Derg* 2007;7 Suppl 1:64-7.
4. Morganroth J. Evaluation of antiarrhythmic therapy using Holter monitoring. *Am J Cardiol* 1988;62(12):18H-23H.
5. Grundy S.M., Cleeman J.I., Daniels S.R. et al. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112:2735-52.
6. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2007;30 Supplement 1:S42-7.
7. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации Комитета экспертов Всероссийского научного общества кардиологов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2004;(4 приложение 1):7-12.
8. Cuspidi C., Meani S., Fusi V. et al. Prevalence and correlates of left atrial enlargement in essential hypertension: role of ventricular geometry and the metabolic syndrome: the Evaluation of Target Organ Damage in Hypertension study. *J Hypertens* 2005;23:875-82.
9. Chibalin A.V. Regulation of the Na,K-ATPase: Special implications for cardiovascular complications of metabolic syndrome. *Pathophysiology* 2007;14:153-8.
10. Abel E.D. Myocardial insulin resistance and cardiac complications of diabetes. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord*. 2005;5(2):219-26.
11. Chiu H.C., Kovacs A., Blanton R.M. et al. Transgenic expression of fatty acid transport protein 1 in the heart causes lipotoxic cardiomyopathy. *Circ Res* 2005;96:225-33.
12. Искендеров Б.Г., Лохина Т.В., Шибеева Т.М. и др. Динамика электрофизиологических показателей сердца у больных артериальной гипертензией в зависимости от суточного профиля артериального давления, геометрии левого желудочка и метаболических нарушений. *Тер арх* 2006;78(9):12-6.
13. Soyuncu S., Davutoglu V., Akay M. Uncomplicated metabolic syndrome is associated with prolonged electrocardiographic QTc interval and QTc dispersion. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2006;11(4):313-7.
14. Liao D., Sloan R.P., Cascio W.E. et al. Multiple metabolic syndrome is associated with lower heart rate variability. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes Care* 1998;21(12):2116-22.
15. Кипшидзе Н.Н., Кацитадзе Г.А., Хосрошвили Л.Б. Влияние метаболического синдрома на электрофизиологические параметры проводящей системы сердца. *Медицинские новости Грузии* 2005;(119):9-13.
16. Umetani K., Kodama Y., Nakamura T. High prevalence of paroxysmal atrial fibrillation and/or atrial flutter in metabolic syndrome. *Circ J* 2007;71:252-5.
17. Шурыгина В.Д., Шубик Ю.В. Нарушения ритма сердца при метаболическом синдроме. *Вестник аритмологии* 2008;(53):56-63.
18. Drenick E.J., Fiser J.S. Sudden cardiac arrest in morbidly obese surgical patients unexplained after autopsy. *Am J Surg* 1988;155:720-6.
19. Sjostrom L.V. Mortality of severely obese subjects. *Am J Clin Nutr* 1992;55(2 Suppl):516S-523S.
20. Jimenez R.A., Myerburg R.J. Sudden cardiac death. Magnitude of the problem, substrate/trigger interaction, and populations at high risk. *Cardiol Clin* 1993;11:1-9.
21. Messerli F.H., Nunez B.D., Ventura H.O., et al. Overweight and sudden death. Increased ventricular ectopy in cardiopathy of obesity. *Arch Intern Med* 1987;147:1725-8.
22. MacMahon S.W., Wilcken D.E., Macdonald G.J. The effect of weight reduction on left ventricular mass. A randomized controlled trial in young, overweight hypertensive patients. *N Engl J Med* 1986;314:334-9.
23. Alpert M.A., Lambert C.R., Terry B.E. et al. Effect of weight loss on left ventricular mass in non-hypertensive morbidly obese patients. *Am J Cardiol* 1994;73:918-21.
24. Huggert R.J., Burns J., Mackintosh A.F., Mary D.A. Sympathetic neural activation in nondiabetic metabolic syndrome and its further augmentation by hypertension. *Hypertension* 2004;44(6):847-52.
25. Bharati S., Lev M. Cardiac conduction system involvement in sudden death of obese young people. *Am Heart J* 1995;129:273-81.
26. Balsaver A.M., Morales A.R., Whitehouse F.W. Fat infiltration of myocardium as a cause of cardiac conduction defect. *Am J Cardiol* 1967;19:261-5.
27. Spain D.M., Cathcart R.T. Heart block caused by fat infiltration of the inter-ventricular septum (cor adiposum). *Am Heart J* 1946;32:659-64.
28. Zhou Y.T., Grayburn P., Karim A., et al. Lipotoxic heart disease in obese rats: implications for human obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:1784-9.
29. Marcus F.I. Clinical pharmacology of amiodarone. *Ann NY Acad Sci* 1984;427:112-26.