

УДК: 616.12-008.331.1:612.172.31

**КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ СОТАЛОЛУ В ХВОРИХ ІЗ ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ І ЧАСТОЮ ЕКСТРАСИСТОЛІЄЮ****Дідик Н.В.***Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова, кафедра внутрішньої медицини №3, м. Вінниця*

**РЕЗЮМЕ:** в роботі оцінена клінічна ефективність і фармакологічна безпечність антиаритмічного препарату III класу соталолу у 67 хворих із гіпертонічною хворобою (ГХ) і частою екстрасистолією. Встановлено, що найвища антиаритмічна ефективність соталолу визначалась при суправентрикулярній екстрасистолії (81,2% на 1 і 75,0% на 3 і 6 місяцях лікування), при шлуночкової екстрасистолії антиаритмічна ефективність соталолу складала 57,9% на 1, 3 місяцях лікування і 52,6% на 6 місяці лікування. Найчастіше побічною дією соталолу був розвиток синусової брадикардії, яка реєструвалась у 10,4% пацієнтів при використанні 160-320 мг препарату на добу. Максимальна антиаритмічна ефективність соталолу визначалась у дозі 160 мг на добу і більше.

**Ключові слова:** гіпертонічна хвороба, екстрасистолія, антиаритмічні препарати, бета-адреноблокатори, соталол

**Вступ.** Значна розповсюдженість артеріальної гіпертензії (АГ) та асоційованих нею станів примушують продовжувати науковий пошук, спрямований на розробку критеріїв прогнозування перебігу, профілактику та оптимізацію лікування цього захворювання. Серед останніх слід виділити порушення серцевого ритму, які вносять серйозну проблему в терапію та лікування хворих на АГ, підвищують ризик серцево-судинних ускладнень, в тому числі і фатальних [8-10,12]. Найбільш частим варіантом аритмії в хворих із АГ є екстрасистолія.

Згідно з сучасними принципами лікування порушень серцевого ритму, проведення антиаритмічного лікування передбачає, насамперед, призначення адекватної етіотропної терапії, особливо у випадках верифікованих серцево-судинних захворювань [2]. З погляду на це представляється доцільним призначення пацієнтам із АГ і екстрасистолією бета-адреноблокаторів (БАБ), в якості препаратів першого ряду, на підставі їх антигіпертензивної, антиішемічної та антиаритмічної дії та доведеної ефективності в профілактиці різних серцево-судинних ускладнень, в тому числі і раптової (аритмічної) смерті [1,3,4]. Тим більше, що сучасна концепція ефективної фармакотерапії серцево-судинних захворювань будується від її здатності впливати на "кінцеві точки", а саме на загальну та серцево-судинну смертність.

Відповідно до рекомендацій Європейських експертів (ESC/ESH, 2007) щодо застосування БАБ, препарати мають перевагу у разі поєднання АГ зі стенокардією, перенесеним інфарктом міокарду, серцевою недостатністю, тахіаритміями, глаукомою та вагітністю. Натомість у Рекомендаціях Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування АГ (2008) крім того зазначено, що БАБ більш ефективні в пацієнтів молодого та середнього віку з ознаками гіперсимпатикотонії, гіпертиреозу, мігрені та супутньої екстрасистолії. При цьому зосереджується

увага, що БАБ ефективні для контролю екстрасистолії, насамперед, пов'язаної з симпатичною активацією, включаючи стрес-індуковані аритмії [2,11]. БАБ та аміодарон є препаратами вибору при лікуванні АГ та екстрасистолії. Однак аміодарон має більш універсальний механізм антиаритмічної дії, поєднуючи в собі електрофізіологічні властивості антиаритмічних препаратів всіх основних класів. Велика кількість різних побічних реакцій, які визначались на тлі застосування аміодарону спонукали до пошуку нових фармакологічних засобів, які б мали задовільну антиаритмічну і фармакологічну безпечність. З цього приводу фармакологічні дослідження були зосереджені на новому представнику антиаритмічних препаратів III класу *соталолі*.

**Мета дослідження.** Оцінити клінічну ефективність та фармакологічну безпечність антиаритмічного препарату III класу соталолу в хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) із частою екстрасистолією.

**Матеріали та методи.** У дослідження включено 120 пацієнтів із ГХ II стадії і різними топічними варіантами екстрасистолії віком від 27 до 81 і в середньому  $59,8 \pm 1,0$  року (медіана – 61, інтерквартильний розмах – 56 і 67). Серед них було 42 (35,0%) чоловіків і 78 (65,0%) жінок, співвідношення чоловіків до жінок склало 1 до 1,9. Показани до включення хворих у дослідження були: 1) ГХ II стадії за рекомендаціями Української асоціації кардіологів (2008); 2) верифікована за даними холтеровського моніторингу (ХМ) ЕКГ часта екстрасистолія (> 30 епізодів за 1 годину дослідження) з симптомним перебігом (екстрасистолія супроводжувалась суб'єктивно неприємними симптомами та/або порушеннями регіонарної і системної гемодинаміки), яка, згідно з існуючими сучасними рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (ESC, 2006), потребує постійної антиаритмічної терапії [6]; 3) відсутність проти-

показів до прийому БАБ; 4) інформаційна згода хворого брати участь у дослідженні. У свою чергу, в якості протипоказів до включення в дослідження розглядали: 1) ГХ I або III стадій; 2) СН Па-IIб стадій за М.Д. Стражеска-В.Х. Василенко і III-IV ФК за НУНА та наявність ЕхоКГ-ознак систолічної дисфункції міокарда ЛШ (ФВ<45%); 3) безсимптомну екстрасистолію та екстрасистолію, яка, згідно з існуючими сучасними рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (ESC, 2006), не потребує постійної антиаритмічної терапії; 4) наявність пароксизмальної та постійної форми фібриляції передсердь; пароксизмальних тахікардій та синдрому предекзитацій шлуночків; 5) тяжкі захворювання дихальної системи та шлунково-кишкового тракту, захворювання щитоподібної залози, цукровий діабет та злоякісні утворення, зловживання алкоголем та невропсихічні розлади; 6) наявність абсолютних протипоказів до застосування БАБ; 7) небажання хворого брати участь у дослідженні.

Згідно з топічним варіантом екстрасистолії всі хворі були розділені на три клінічні групи. Першу клінічну групу склали 54 (45,0%) пацієнти з частою суправентрикулярною екстрасистолією (СЕ), другу – 40 (33,3%) хворих із частою шлуночковою екстрасистолією (ШЕ) і третю – 26 (21,7%) хворих із поєднанням частої СЕ і ШЕ – комбінованою екстрасистолією (КЕ).

У 45 (30,0%) обстежених хворих діагностована супутня ІХС. Стабільна стенокардія напруги I-II ФК і у 107 (71,5%) – СН I стадії за М.Д. Стражеском-В.Х. Василенком і I-II ФК за НУНА.

Всім хворим як стартовий антиаритмічний препарат призначався бісопролол (Конкор, NYCOMED, Австрія) у дозі 10 мг на добу. Стартова доза бісопрололу складала 5 мг на добу, темп титрування дози препарату до цільової визначали індивідуально. При цьому, тривалість титрування дози бісопрололу до цільової коливалась від 5 до 18 і в середньому складала  $11,6 \pm 0,4$  днів.

У разі недостатнього антигіпертензивного ефекту бісопрололу, який оцінювали на цільовій дозі протягом 10-12 днів, додатково призначали еналаприл (Енап, KRKA, Словенія) у дозі 20-40 мг на добу або фіксовану комбінацію еналаприлу 20 мг з гідрохлортиазидом 12,5 мг (Енап HL 20, KRKA, Словенія) у дозі 1 таблетка на добу. При неефективності терапії з двох препаратів додатково призначали S(-)-амлодипін (Азомекс, АСТАВИС, Ісландія) у дозі 2,5-5 мг на добу.

Оцінка антиаритмічної ефективності проводилась через 1 місяць постійної терапії за суб'єктивними даними – всі хворі мали симптоматичний перебіг екстрасистолії (обов'язковий критерій включення в дослідження) і могли самостійно оцінювати ефективність лікування. Антиаритмічний ефект вважали позитивним у разі повного зникнення або зменшення добової кількості екст-

расистол більше ніж на 50% [6]. При позитивному антиаритмічному ефекті призначене лікування продовжували протягом 6 місяців.

У разі негативного антиаритмічного ефекту бісопрололу на другому етапі лікування призначали соталол. Крім антиаритмічних і антигіпертензивних засобів всім пацієнтам призначали ацетилсаліцилову кислоту у дозі 75 мг на добу і аторвастатин у стартовій дозі 10 мг на добу. Корекцію дози аторвастатину проводили кожні 2 місяці під контролем величини холестерину ліпопротеїнів низької щільності і тригліцеридів. При необхідності (холестерин ліпопротеїнів низької щільності > 2,5 ммоль/л і/чи тригліцериди > 1,7 ммоль/л) дозу препарату збільшували до 20 мг на добу.

На 6 місяці лікування ефективність лікування оцінювалась як суб'єктивно, так і за динамікою даних ХМ ЕКГ. Епізоди ішемії міокарда (ІМ) діагностували згідно з рекомендаціями [7].

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою методів варіаційної статистики з використанням програми StatSoft „Statistica” v. 6.0 згідно з рекомендаціями [5]. Отримані результати представлені у вигляді медіани і інтерквартильного розмаху (25 і 75 перцентилі), відсотків (%), які відображали частоту ознаки у виборці і динаміки показників (в %). Остання розраховувалась як відношення різниці показників до і після лікування до величини показника після лікування. Порівняння відносних величин (%) проводили за допомогою критерію  $\chi^2$ , кількісних величин до та після лікування – за критерієм Вілкоксона.

**Результати досліджень та їх обговорення.** Оцінка результатів антиаритмічної ефективності соталолу свідчила, що в цілому препарат був ефективний у 73,1% (49 із 67) хворих на першому, 68,7% (46 із 67) на третьому і 67,2% (45 із 67) на шостому місяці спостереження. Останнє демонструвало достатньо високу антиаритмічну ефективність соталолу в пацієнтів на ГХ II стадії.

Втрата антиаритмічної ефективності від 1 до 3 місяця спостерігалась в 3 випадках: в 2 із 3 – відмічався розвиток синусової брадикардії (протягом доби ЧСС коливалась від 50 до 60 за 1 хв) і виникнення загальної слабкості і в 1 із 3 – спостерігалось виникнення диспепсичних розладів. У всіх цих випадках соталол був відмінений. У свою чергу, втрата антиаритмічної ефективності від 3 до 6 місяця лікування спостерігали лише в 1 випадку, що було пов'язано з самостійною відміною препарату хворим.

Аналіз діапазону ефективних доз соталолу (рис. 1) показав, що антиаритмічна ефективність препарату визначалась у достатньо широкому діапазоні доз – від 80 до 320 мг на добу. При цьому у більшій половині пацієнтів препарат був ефективний в дозі 160 мг і 320 мг на добу. Мінімальна доза препарату 80 мг на добу виявляла позитивну антиаритмічну ефективність лише в 8,2-8,9% випадків.

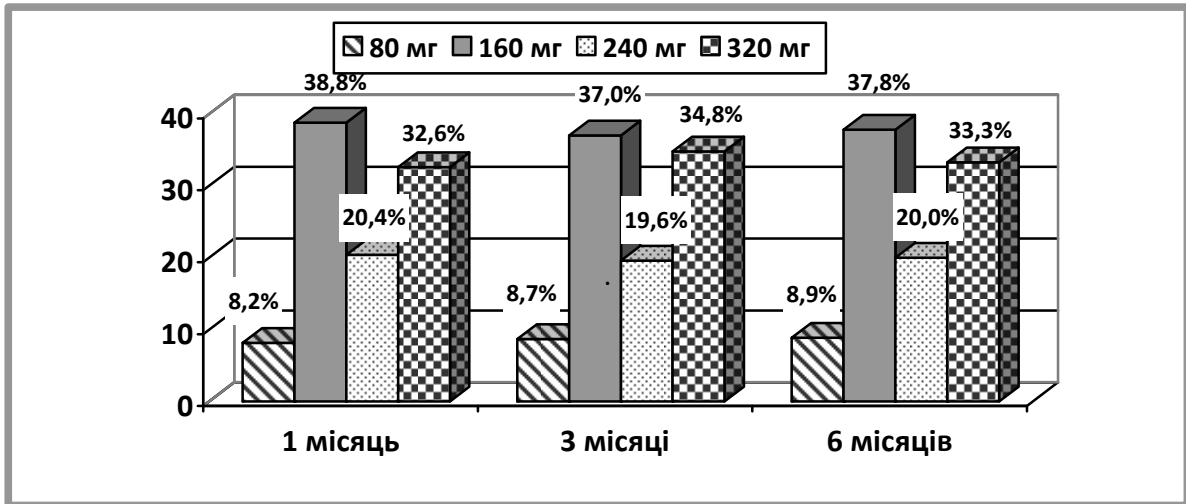
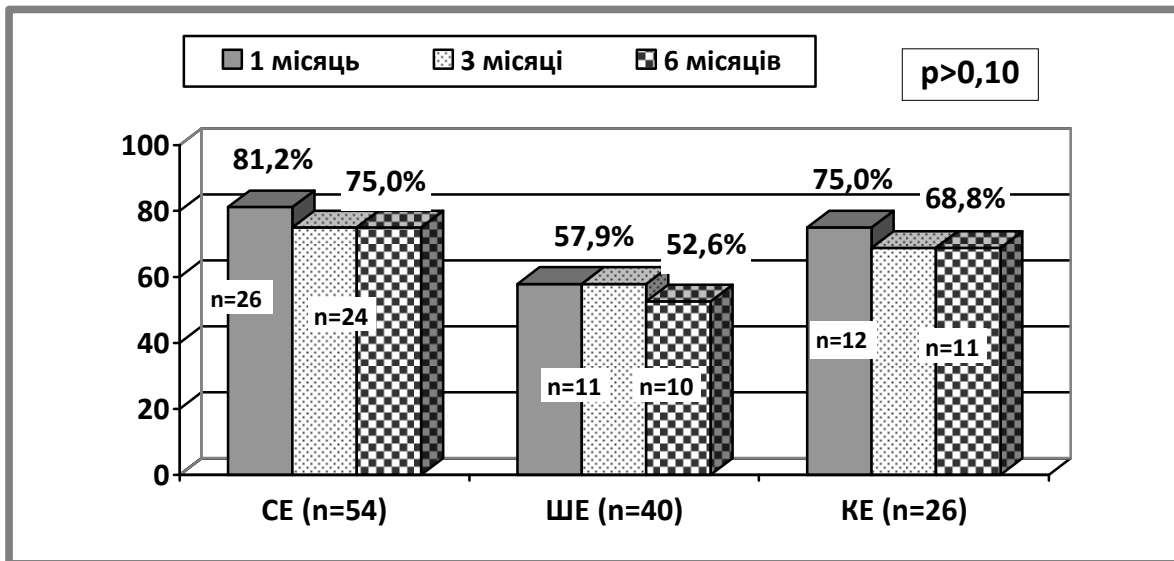


Рис. 1. Аналіз доз соталолу впродовж 6 місяців лікування

Безперечно, цікавішим, з практичної точки зору, виявився аналіз антиаритмічної ефективності соталолу в різних клінічних групах хворих, а саме, в пацієнтів із різними топічними варіантами екстрасистолії (рис. 2). Результати лікування хворих показали, що клінічно найефективнішим соталол є у пацієнтів із частою СЕ (81,2% на 1 і 75,0% на 3 і 6 місяцях лікування) і дещо нижчим у пацієнтів із КЕ (75,0% на 1 і 68,8% на 3 і 6 місяці лікування). Слід зауважити, що ці дані не

мали статистичної достовірності по відношенню до антиаритмічної ефективності в хворих із частою ШЕ ( $p > 0,10$ ). Крім того, необхідно враховувати, що визначена антиаритмічна ефективність соталолу є достатньо умовною і, можливо, дещо заниженою, оскільки (за дизайном дослідження) проводилась не у всіх хворих, а лише в пацієнтів, у яких на першому етапі лікування не спостерігали позитивного антиаритмічного ефекту бісопрололу.



Примітка: достовірність різниці відсотків визначена за критерієм  $\chi^2$

Рис. 2. Результати антиаритмічної ефективності соталолу при різних топічних варіантах екстрасистолії

Аналіз побічних реакцій соталолу показав, що в 7 (10,4%) хворих на тлі застосування 160-320 мг соталолу на добу визначалась синусова брадикардія (ЧСС протягом доби коливалась від 48 до 56 за 1 хв), яка супроводжувалась загальною слабкістю і запамороченням.

Зменшення дози препарату в 3 із 7 випадків з 320 до 160 мг на добу призвело до нормалізації

ЧСС і збереження позитивного антиаритмічного ефекту, в той час як 4 із 7 – зменшення дози препарату з 160 до 80 мг призвело до втрати позитивної антиаритмічної ефективності, що і слугувало приводом до відміни препарату.

Крім того, в 1 (1,5%) випадку на тлі застосування 160 мг соталолу спостерігали розвиток запаморочення, яке не було пов'язане з синусовою

брадикардією і фіксацією ЧСС, а носило характер неврологічного дефіциту. У іншого хворого на тлі прийому соталолу визначалась поява диспепсичних розладів (нудота, біль в епігастральній ділянці, пронос). В обох цих випадках соталол був відмінений.

Враховуючи, що соталол володіє досить слабким антигіпертензивним ефектом (за рахунок бета-адреноблокуючої дії), у всіх випадках його комбінували з антигіпертензивними перепаратами. При цьому в більшості випадків була застосована антигіпертензивна терапія з двох (у 51,1% випадків) і трьох (28,9%) антигіпертензивних препаратів.

**Висновки.** Проведені дослідження показали, що антиаритмічна ефективність соталолу в цілому достатньо висока і складає 73,1%, 68,7% і 67,2% на 1, 3 і 6 місяці лікування. Найвища антиаритмічна ефективність препарату спостерігається в пацієнтів

із частою СЕ (81,2% на 1 і 75,0% на 3 і 6 місяцях лікування) і дещо нижча в пацієнтів із КЕ (75,0% на 1 і 68,8% на 3 і 6 місяці лікування). У хворих із частою ШЕ вона була найменшою і складала 57,9% на 1 і 3 та 52,6% на 6 місяці лікування.

Втрата антиаритмічної ефективності препарату від 1 до 6 місяця лікування відбувалась, насамперед, внаслідок розвитку побічних реакцій препарату (синусової брадикардії та диспепсичних розладів). Найбільш частою побічною реакцією соталолу при застосуванні в дозі 160-320 мг на добу була синусова брадикардія, яка спостерігалась в 10,4% хворих впродовж 6 місяців спостереження.

Максимальна антиаритмічна ефективність соталолу спостерігалась в дозі 160 мг на добу і вище. Доза препарату 80 мг на добу виявила антиаритмічну ефективність менше ніж в 9% хворих.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Дядьк А.Э. Все, или почти все, что нужно знать о бета—блокаторах: метод. рекомендации для врачей—терапевтов / А.И. Дядьк, А.Э. Багрий, С.Р. Зборовский. — Донецк, 2004. — 27 с.
2. Жарінов О.Й. Діагностика та ведення хворих з екстрасистолею / О.Й. Жарінов, В.О. Куць // Український кардіологічний журнал. — 2007. — №4. — С. 96—105.
3. Сычов О.С. Исследование антиаритмического эффекта бетаксолла / О.С. Сычов, А.И. Фролов, Н.В. Пелех и др. // Украинский кардиологический журнал. — 2002. — №4. — С. 39—44.
4. Марцевич С.Ю. Лечение β—адреноблокаторами: позиции доказательной медицины и реальная клиническая практика / С.Ю. Марцевич // Кардиология. — 2003. — №7. — С. 98—101.
5. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. / О.Ю. Реброва. — М.: МедиаСфера, 2006. — 312 с.
6. В.Н. Коваленко Нарушения сердечного ритма и проводимости: Руководство для врачей / Коваленко В.Н., Сычов О.С. — К., 2009. — 654 с.
7. Сычов О.С. Амбулаторное мониторирование электрокардиограммы по Холтеру в кн.: Руководство по кардиологии / Лутай М.И., Романова Е.Н. под ред. В.Н. Коваленко. — К.: МОРИОН, 2008. — 1424 с.
8. Engstrom G. Cardiac arrhythmias and stroke: Increased risk in men with high frequency of atrial ectopic beats / G. Engstrom, B. Hedblad, S. Juul—Moller [et al.] // Stroke. — 2000. — Vol. 31. — P. 2925—2929.
9. Jacob S. Antihypertensive therapy and insulin sensitivity: do we have to redefine the role of β—blocking agents? / S. Jacob, K. Rett, E.J. Henriksen // Am. J. Hypertens. — 1998. — Vol. 11. — P. 1258—1265.
10. Lip G. Y. H. Hypertensive heart disease a complex syndrome or a hypertensive “cardiomyopathy”? / G. Y. H. Lip, D. C. Felmeden, F. L. Li—Saw—Hee [et al.] // European Heart Journal. — 2000. — Vol. 21. — P. 1653—1665.
11. Sendon J.L. Консенсус щодо застосування блокаторів бета—адренергічних рецепторів / J.L. Sendon, K. Swedberg, J. McMurray [et al.] // Український кардіологічний журнал. — 2005. — Додаток 1. — С. 4—20.
12. Zeng Z. Comparison of arrhythmias different left ventricular geometric patterns in essential hypertension / Z. Zeng, R. Zhou, O. Liang // J. Tongji Med. Univ. — 2001. — Vol. 21. — P. 93—96.

## SUMMARY

### CLINICAL EFFICACY OF SOTALOL IN PATIENTS SUFFERED FROM ESSENTIAL HYPERTENSION AND FREQUENT EXTRASYSTOLES

Didyc N.V.

There was estimated clinical efficacy and pharmacology safety of sotalol in 67 patients suffered from essential hypertension and frequent extrasystoles. There was shown that higher antiarrhythmic efficacy of sotalol were registered by supraventricle extrasystoles (81,2%). There is sinus bradycardia and total weakness as more frequent side effect of sotalol in 10,4% patients on doses 160-320 mg. Current status of the issue of treatment of arterial hypertension with different cardiac arrhythmias.

**Key words:** hypertension disease, extrasystoles, sotalol, variantion's of cardiac rhythm