

© Дідик Н.В

УДК: 615.22

Дідик Н.В

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра внутрішньої медицини медичного факультету № 2 (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

КЛІНІЧНІ АСПЕКТИ ЗАСТОСУВАННЯ СОТАЛОЛУ

Резюме. Існує багато проблем в сучасній кардіології. Багато з них потребують глибокого вивчення. Викладено сучасні підходи до використання антиаритмічних препаратів III класу. Показано важливість диференційованого підходу до призначення соталолу. Наведено оптимальні схеми комбінованої антиаритмічної терапії. Описано переваги застосування соталолу перед іншими антиаритмічними препаратами.

Ключові слова: аритмії, антиаритмічні препарати III класу, соталол.

Вступ

На сьогоднішній день, надзвичайно гостро стоїть питання профілактики порушень серцевого ритму. Адже порушення серцевого ритму являють собою проблему не лише медичну, але і соціальну, і економічну [Кушаковський, 2004; ACC/ANA /ESC, 2006]. Згідно з даними популяційних досліджень, у 2,5% людей працездатного віку реєструють різні форми миготливої аритмії, а у кожної третьої людини - порушення ЕКГ спокою. Фібриляція та тріпотіння передсердь є причиною більше ніж 20% мозкових інсультів. Частота виникнення раптової серцевої смерті в розвинених країнах світу становить 1 - 2 випадки на 1000 дорослих осіб у рік. У 80% випадків її причиною є шлуночкові порушення серцевого ритму. Слід мати на увазі, що аритмії можуть бути і основною причиною смерті, і можуть самі погіршувати перебіг будь-якої іншої соматичної нозології захворювання [Недоступ, 2006; ACC/ANA/ESC, 2006]. Хоча протягом останніх років частота реєстрації мозкового інсульту зменшилася на 14,5%, а мозкового інсульту поєднаного із артеріальною гіпертензією - на 50,3%. Відзначається також зниження смертності від цереброваскулярних хвороб в цілому на 5,7%, а серед працездатного населення - на 14,5%. Середня тривалість життя хворих із цереброваскулярними захворюваннями збільшилася на 1,1 року. Однак боротьба із серцево-судинними захворюваннями залишається одним із найважливіших завдань у галузі охорони здоров'я і потребує продовження роботи в цьому напрямку і диктує необхідність розробки нових напрямків у профілактиці розвитку серцево-судинної патології.

Мета роботи - на підставі авторитетних літературних джерел та власного клінічного досвіду висвітлити оптимальні схеми комбінованої антиаритмічної терапії та диференційні підходи до призначення соталолу у пацієнтів із артеріальною гіпертензією та аритмією.

Матеріали та методи

Так, як порушення серцевого ритму потребують диференційованого підходу до лікування в кожному конкретному випадку, проведено огляд літературних джерел та наведені результати власних досліджень даної проблематики [Недоступ, 2006].

Результати. Обговорення

Причинами ж виникнення порушень серцевого ритму можуть бути і ішемічна хвороба серця (ІХС), і гіпертонічна хвороба (ГХ), і кардіоміопатії різного ґенезу, і супутня патологія, яка пов'язана із змінами електролітного балансу крові та іонних каналів [Кушаковський, 2004; Ревишвили, Антонченко, Ардашев и др., 2009]. На сьогоднішній день існує 2 основні класифікації антиаритмічних препаратів: Vaughan-Williams (1971) та Сицилійський гамбіт (1990). Соталол належить до III класу антиаритмічних препаратів за класифікацією Vaughan-Williams з поєднанням властивостей β -адреноблокаторів. Низкою експериментальних досліджень доведено, що, основою фармакологічної дії соталолу є блокада K^+ -каналів мембран міоцитів. З електрофізіологічної точки зору це призводить до подовження потенціалу дії, ефективного і абсолютного рефрактерного періодів кардіоміоцитів і волокон Пуркінє, сповільнення реполяризації міокарда передсердь і шлуночків. З клінічної точки зору, - це супроводжується подовженням інтервалу QT без розширення комплексу QRS. Крім блокади K^+ -каналів, соталол блокує β -адренорецептори і володіє властивостями неселективного β -адреноблокатора безвнутрішньої симпатоміметичної активності. У зв'язку з цим, препарат, подібно до β -адреноблокаторів, зменшує ЧСС і скоротливу здатність міокарда, сповільнює синоатріальну і атріовентрикулярну провідність, пригнічує активність реніну плазми, підвищує тонус гладкої мускулатури бронхів та артерій. Певними роботами показана здатність соталолу зменшувати активність симпатичної та парасимпатичної ланок еферентної нервової системи: препарат проявляє свою кальцій блокуючу дію, так як Ca^{2+} - канали надчутливі до активності впливу вегетативної нервової системи на серцевий м'яз. Препарат пригнічує 4 фазу трансмембранного потенціалу дії, що веде до збільшення тривалості інтервалу R-R, вираженої позитивної дії на нейровегетативну регуляцію хронотропної функції серця, одночасно посилюючи активність парасимпатичного впливу на серце. Таким чином, пригнічуючи шлуночкові ектопічну активність, соталол впливає на потенціальний триггер шлуночкових тахіаритмій [Tatarchenko, Pozdniakova, Shevryev, 2003]. Слід сказати, що β -адре-

ноблокуючий ефект соталолу проявляється вже після одноразового прийому мінімальної дози (20 мг) препарату. Сила цього ефекту має чіткий зв'язок із дозою препарату. Антиаритмічний ефект соталолу проявляється через 1 годину, досягає свого максимуму через 2,5-4 години і максимально триває близько 24 годин після прийому препарату. При довенному введенні препарату в дозі 40 мг ефект спостерігається вже через 5 і триває 90-120 хв. Більшість проведених досліджень доводять, що антиаритмічна (класова) активність соталолу проявляється при використанні препарату в дозі 160 чи 320 мг на добу з кратністю не менше ніж 2 прийоми на добу [Hohnloser, Zabel, Krauze T. et al., 1992]. Соталол швидко адсорбується із шлунково-кишкового тракту. Вживання їжі, особливо молокопродуктів, зменшує біодоступність препарату на 18-20%. Максимальна концентрація препарату в плазмі встановлюється через 2-4 години після прийому в середину. 80-90% соталолу метаболізується нирками, період напіввиведення препарату складає 7-18 годин (в середньому 15 годин), при нирковій недостатності - може сягати 48 годин і більше. Рівномірна концентрація соталолу в крові спостерігається після прийому препарату 2 рази на добу протягом 2-3 днів [Alt, Potthast, Moessinger, et al., 2004; Wegener, Gronefeld, Duray, et al., 2006]. Соталол не зв'язується з білками і є високо гідрофільним препаратом. Препарат погано проникає через гематоенцефалічний бар'єр: рівень в спинномозковій рідині складає 5-28% від рівня препарату в плазмі крові. Соталол проникає через плацентарний бар'єр і в грудне молоко, тому протипоказаний для застосування вагітним та жінкам, які годують груддю. Таким чином, соталол володіє на 70% властивостями ААП III класу та на 30% властивостями β -адреноблокаторів. Однак, особливостями фармакологічної дії соталолу є ряд відмінностей, щодо гендерних особливостей фармакотерапевтичних ефектів застосування препарату. Так, згідно досліджень S. Joseph, D. Moore (2000, США), вища антиаритмічна ефективність соталолу була виявлена у самок кролів для профілактики аритмії [Spear, Moore, 2000; Wolbrette, 2003]. Згідно висновків датських вчених, для осіб чоловічої статі існує більший ризик, щодо виникнення порушень ритму по типу мерехтіння передсердь, але абсолютне число хворіючих жінок даною патологією більше [Vlugsma et al., 2001]. Діляційна кардіоміопатія частіше розвивається у жінок, яка є предиктором розвитку порушень ритму серця по типу мерехтіння передсердь і погіршує прогноз на перебіг, курацію, лікування даного захворювання. Відоме для жінок подовження інтервалу QT, яке пов'язане з відсутністю андрогенних гормонів в достатній концентрації, механізм дії, яких пов'язаний з здатністю вкорочувати інтервал QT. Для осіб жіночої статі характерний високий ризик виникнення екстрасистолії та розвитку шлуночкової пірует-тахікардії. Антиаритмічні препарати 3 класу являються препаратами вибору для лікування аритмії поєднаної з діляційною міокардіо-

патією, так як вони не впливають на фракцію викиду серцевого м'язу. Не зважаючи на те, що аміодарон та азіомілід володіють меншими проаритмічними властивостями, щодо розвитку шлуночкової пірует-тахікардії та екстрасистолії, ніж соталол та дофатілід, частота виникнення проаритмічної дії аміодарону та азіоміліду проявляється для жінок у 2 рази частіше, порівняно з чоловіками, згідно літературних даних. Відповідно до експериментальних результатів внутрішньо-серцевих електрофізіологічних досліджень у хворих зі злякисним перебігом шлуночкових аритмій препарат 3 класу соталол має ефективність 34%, аміодарон - 23%, представник антиаритмічних препаратів (ААП) 1С класу флекаїнід - 26%, ААП 1А класу прокаїнамід - 22%, хінідін - 21%. Ефективністю від 10 до 20% володіють дізопірамід (19%) - ААП 1А класу, енкаїнід (17%) - пропафенон (16%) - ААП 1С класу, мексілетін (11%) - ААП 1В класу. Антиаритмічна ефективність у межах 5-10% виявлялася у лідокаїну - 10%, токаїніду - 10% (представники ААП 1В класу), антиаритмічною ефективністю з показником у 8% володіє ААП 2 класу пропранолон і у 4% - верапаміл (ААП 4 класу). Таким чином, по відношенню до антиаритмічної ефективності, лідируючу позицію займає соталол (34%), на 2 місці - флекаїнід (26%) і на 3 - аміодарон (23%).

За даними Sica A. і співав. [2005] на фармакодинамічні показники метаболізму соталолу в організмі впливають шлункова кислотна секреція, гастроінтестинальний фактор, фактор згортання крові, співвідношення м'язевожирової клітковини в організмі, гормональний фон пацієнтів, фаза менструального циклу для жінок, активність цитохрому P-450, фармакодинамічний вплив від прийому анаболіків. Важливу роль відіграє сімейний анамнез по серцево-судинній патології, прийом оральних контрацептивів, наявність менопаузи та постменопаузи, гендерна диференціація у підборі добової дози прийому соталолу. Особливе місце посідає соталол у акушерстві та гінекології і педіатрії. Згідно огляду літератури, R.I.Vlugsma співав. [2001] довів, що з ембріональними аритміями проходить 1 - 2% всіх вагітностей, а 10% серед них закінчується ембріональною летальністю чи вродженою патологією серцево-судинної системи, нервової системи, захворюваннями плоду, які є несумісними з життям [Vlugsma et al., 2001]. Серед порушень серцевого ритму найчастіше, у 85% випадків, зустрічається суправентрикулярна тахікардія плоду. Із них 10% новонароджених мають ЧСС понад 180 уд./хв. Прогноз внутрішньоутробного розвитку плоду з патологічною тахікардією залежить від наявності супутньої патології плоду, від типу аритмії, від наявності чи відсутності ембріональної водянки, від анатомо-фізіологічного стану серцевого м'язу та тактики ведення вагітності. Для лікування вродженої тахіаритмії використовують серцеві глікозиди (дігосин), ААП 3 класу (соталол), ААП 1С класу (флекаїнід). Щодо пологів, післяпологового патронажу, то вони потребують перебуван-

ня матері і новонародженого в спеціалізованому центрі. Екстрасистолія найчастіший вид ембріональної аритмії. Так, у дослідженні J. Szymkiewicz-Dangel [2003] було проаналізовано стан серцево-судинної системи у 130 плодів віком 30 тижнів, вік матері склав в середньому 28 років. Ембріональна аритмія була присутня у 83 випадках. Серед них 19 плодів вміщували структурні аномалії розвитку серцево-судинної системи, що складало 7,2%. У 6 осіб була проведена трансплацентарна терапія дігоксином, флекаїнідом, соталолом і аміодароном. Внаслідок неї у 12 плодів розвинулась АВ блокада. Це свідчить про розвиток побічної дії ААП. Результати дослідження довели, що у плода за період його внутрішньоутробного розвитку може змінюватись вид аритмії. Суправентрикулярна тахікардія та мерехтлива аритмія плода успішно лікуються трансплацентарно. Щодо наявності у плода АВ блокад, які супроводжувались вадами серця, то всі випадки таких вагітностей закінчилися внутрішньоутробно чи ранньою неонатальною смертністю плоду. Отже, прогноз для життя у плода з АВ блокадою, безумовно, кращий при відсутності вади серця [Sica et al., 2005]. При вивченні токсичного впливу на ембріон, плід та невиношування вагітності у кролів, результати дослідження показали, що вживання соталолу у добовій дозі понад 150 мг/кг протягом 2 тижнів достовірно збільшувало середню внутрішньоутробну масу плоду, збільшувало частку мертвонароджених плодів кроля на 55 - 90%, а живі новонароджені були з природженими вадами розвитку серцево-судинної системи, серед яких домінували аритмії [Alt et al., 2004; Sk?ld, Bengt, 2001]. Частоту поширеності та методах лікування екстрасистолії та тахікардії у вагітних вивчав Н.Т.Тарпе [2003]. Для проведення невідкладної терапії, після неефективності використання вагусних проб, використовується електрична кардіоверсія. Її ефективність складає 50 - 100% у випадках проведення хворим з лабільною нервовою системою. При її неефективності у випадку пароксизмальної форми надшлуночкової тахікардії - кардіоверсія, при постійній формі - довенно аденозин. Для подальшого лікування використовуються бета-адреноблокатори, як препарати вибору, та їх альтернатива - ААП 1С класу чи ААП 3 класу (соталол) [The ESVEM Investigators, 1993].

Для лікування шлуночкових форм порушення серцевого ритму у вагітних, особливо при наявності життєво небезпечних аритмій з гемодинамічно нестійкими порушеннями ритму, застосовується електрична кардіоверсія. З профілактичною метою - бета-адреноблокатори. При їх неефективності - ААП 1С класу чи ААП 3 класу (соталол). За умови наявності у вагітної

шлуночкової тахікардії, яка супроводжується сінкопальними станами, порушення ритму серця по типу тріпотіння та мерехтіння шлуночків, раптової коронарної смерті, показано постановку кардіостимулятора. У вагітних з симптомним перебігом брадикардії кардіостимулятор є методом вибору антиаритмічної терапії.

Таким чином, лікування аритмії у вагітних потребує модифікації методів стандартної тактики ведення аритмій у хворих. Мета ж терапії полягає у збереженні вагітності та народженні здорової дитини і в подальшому у призначенні адекватної антиаритмічної терапії відповідно до типу порушення серцевого ритму.

Використання соталолу, як представника ААП 3 класу з поєднаними властивостями бета-адреноблокаторів, знайшли своє місце у дитячій кардіології. Так, згідно літературних даних була продемонстрована ефективність застосування та безпечність прийому соталолу дітьми віком 8,5+/-5,3 роки з метою лікування суправентрикулярної та шлуночкової тахіаритмії [Fuchs et al., 2008]. Результати дослідження підтвердили ефективність прийому соталолу для дітей з профілактичною та з лікувальною метою при обтяженому анамнезі з боку матері та дитини по серцево-судинній патології та дії проаритмічних факторів на дитину. Зі збільшенням прийому дози препарату збільшується проаритмічна дія препарату, підвищується ризик виникнення аритмій, в тому числі і фатальних [Fuchs et al., 2008].

Висновки і перспективи подальших розробок

1. Соталол є сучасним якісним ААП 3 класу з поєднаними властивостями бета-адреноблокатора.
2. Беручи до уваги результати проведених досліджень з їх суперечливими висновками, соталол потребує подальшого академічного і практичного вивчення.
3. Соталол є безпечним лікарським засобом у практичному використанні в кардіології, перинатології, педіатрії за умови чіткого дотримання показів до застосування медичного препарату.
4. При використанні соталолу слід пам'ятати про гендерні особливості впливу соталолу на організм.
5. З метою попередження проаритмогенного ефекту соталолу хворим рекомендовано проводити холтеровське моніторування ЕКГ як обов'язковий метод контролю виявлення фатальних аритмій.

Перспектива подальших досліджень на сьогоднішній день полягає у розширенні спектру використання соталолу щодо нозологій серцево-судинних захворювань, можливо, і неврології.

Список літератури

- | | | |
|---|---|---|
| Кушаковский М.С. Аритмии сердца / М. С. Кушаковский - СПб : Гиппократ, 2004. - 544 с. | агностика и терапия нарушений ритма и проводимости в клинической практике / А. В. Недоступ, О. В. Благова. - М. : МЕДпресс-информ, 2006. - 288 с. | Ревшвили А. Ш. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетер- |
|---|---|---|

- ной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств / [Ревизивили А. Ш., Антонченко И. В., Ардашев А. В. и др.]. - М. : Новая редакция, 2009. - 304 с.
- ACC/ANA/ESC Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation // *Europace*. - 2006. - Vol. 8. - P. 651 - 745.
- ACC/ANA/ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death - Executive summary // *European Heart J.* - 2006. - Vol. 27. - P. 2099 - 2140.
- Anti-arrhythmic therapy: diagnostic possibilities of signal-averaged electrocardiography and heart rate variability / I. P. Tatarchenko, N. V. Pozdniakova, V. A. Shevryev [et al.] // *Kardiologija*. - 2003. - Vol. 43 (2). - P. 65-68.
- Biopharmaceutical characterization of sotalol-containing oral immediate release drug product / A. Alt, H. Potthast, J. Moessinger [et al.] // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* - 2004. - Vol. 58 (1). - P. 145 - 150.
- Fuchs T. Use of a combination of class III and class IC antiarrhythmic agents in patients with electrical storm / T. Fuchs, R. Groysman, I. Meilichov // *Pharmacotherapy*. - 2008. - Vol. 28 (1). - P. 14 - 9.
- Hohnloser S. H. Sotalol / S. H. Hohnloser, M. Zabel, T. Krauze [et al.] // *Am. Heart J.* - 1992. - Vol. 123. - P. 1220.
- Sica D. A. Gender and ITS effect in cardiovascular pharmacotherapeutics: recent consideration / D. A. Sica, M. Wood, M. Hess // *Congest. Heart Fail.* - 2005. - Vol. 11 (3). - P. 163 - 166.
- Sköld Anna-Carin Danielsson. Developmental toxicity in the pregnant rabbit by the class III antiarrhythmic drug sotalol / Sköld Anna-Carin Danielsson, R. Bengt // *Pharmacology and Toxicology*. - 2001. - Vol. 88, Issue 1. - P. 34 - 39.
- Spear J. F. Gender and seasonally related differences in myocardial recovery and susceptibility to sotalol-induced arrhythmias in isolated rabbit hearts / J. F. Spear, E. Neil Moore // *J. of Cardiovasc. Electroph.* - 2000. - Vol. 11, Issue 8. - P. 880 - 887.
- Stall in treatment of pediatric cardiac arrhythmias / A. Celiker, C. Ayabakan, S. İizer [et al.] // *Pediatrics International*. - 2001. - Vol. 43. - Issue 6. - P. 624 - 630.
- Szymkiewicz-Dangel J. Fetal arrhythmia-own experience // *Med. Wieku. Rozwoj.* - 2003. - Jul., Sep. 7 (3), Suppl. (1). - P. 241 - 254.
- The ESVEM Investigators. Determinants of predicted antiarrhythmic drug efficacy in the ESVEM trial // *Circulation*. - 1993. - Vol. 87. - P. 323.
- Trappe H. J. Cardiac arrhythmias during pregnancy - what to do? / H.J. Trappe // *Herz*. - 2003. - May. 28 (3). - P. 216 - 226.
- Vlagsma R. Supraventricular tachycardia and premature atrial contractions in fetus / R. Vlagsma, E. Hallensleben, E. J. Meijboom // *Ned. Tijdschr. Geneesk.* - 2001. - Feb. 17, Vol. 145 (7). - P. 295 - 299.
- Wegener F. T. Pharmacological therapy for ventricular arrhythmias: evidence for current treatment strategies and perspectives for the future / F. T. Wegener, G. Gronefeld, G. Duray [et al.] // *Internist*. - 2006. - P. 297 - 304, 306 - 307.
- Wolbrette D. L. Risk of proarrhythmia with class III antiarrhythmic agents: sex-based differences and other issues / D. L. Wolbrette // *Am. J. Cardiol.* - 2003. - 2000. - Vol. 91 (6A). - P. 39D - 44D.

Дидик Н.В.

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СОТАЛОЛА

Резюме. На сегодняшний день существует много проблем в современной кардиологии, требующие глубокого изучения. Изложены современные подходы к использованию антиаритмических препаратов III класса. Показана возможность дифференцированного подхода к назначению соталолола. Приведены оптимальные схемы комбинированной антиаритмической терапии. Описаны преимущества использования соталолола перед другими антиаритмическими препаратами.

Ключевые слова: аритмии, антиаритмические препараты III класса, соталол.

Didyk N.V.

CLINICAL ASPECTS OF SOTALOL USE

Summary. There are a lot of very important problems in modern cardiology. Many of them need a profound and independent study. Modern approaches to the use of III Class antiarrhythmic drugs in cardiology have been described. The importance of differential mode of sotalol is emphasized. Optimal schemes of combined antiarrhythmic therapy are proposed. A vantages of sotalol versus other antiarrhythmic drugs have been demonstrated.

Key words: arrhythmia, III Class antiarrhythmics, sotalol.

Стаття надійшла до редакції 25.02.2014 р.

Дидик Наталья Васильвна - к. мед. н., асистент кафедри внутрішньої медицини медичного факультету № 2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; +38 066 483-4147; lysunets@mail.ru

© Рикало Н.А., Береговенко Ю.М.

УДК: 612.067:616.36:577.171.6

Рикало Н.А., Береговенко Ю.М.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра патологічної фізіології (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

РОЛЬ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЇ СИСТЕМИ У ПАТОЛОГІЇ ПЕЧІНКИ

Резюме. У оглядовій статті наведені сучасні літературні дані, стосовно ролі ренин-ангіотензин-альдостеронової системи в патогенезі хвороб печінки. Обговорюються перспективи використання інгібіторів даної регуляторної системи, у якості патогенетичного лікування хронічних дифузних хвороб печінки, які супроводжуються портальною та артеріальною гіпертензією.

Ключові слова: хвороби печінки, патогенез, ренин-ангіотензинова система.