

Н.А. Шлыкова
И.В. Давыдова
В.И. Зайцева

Киевская академия
последипломного
образования

Ключевые слова: пролапс митрального клапана, блокаторы b-адренорецепторов, суправентрикулярные нарушения ритма.

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОПРОЛОЛА У БОЛЬНЫХ С ПРОЛАПСОМ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА И СУПРАВЕНТРИКУЛЯРНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА

Резюме. В работе представлены результаты определения антиаритмической эффективности блокаторов b-адренорецепторов (метопролола) у больных с пролапсом митрального клапана и суправентрикулярными нарушениями сердечного ритма. Обследованы 17 больных с пароксизмальными суправентрикулярными нарушениями ритма и экстрасистолической аритмией. Средняя доза метопролола составила $187,5 \pm 7,6$ мг. Частичный антиаритмический эффект наблюдался у 5 больных. Эффективное антиаритмическое действие метопролола не сопровождалось отрицательным влиянием препарата на содержание калия в плазме крови при 2–3-недельном приеме препарата. У 60% больных отмечено исчезновение вегетативных проявлений симпатoadреналовой направленности, что объясняется центральным механизмом действия данного препарата, относящегося к липофильным блокаторам b-адренорецепторов, способным проникать через гематоэнцефалический барьер.

За последнее время собрана значительная информация о феномене, известном как пролапс митрального клапана (ПМК), являющийся источником мезосистолического щелчка и позднесистолического шума. Ведущим признаком ПМК является систолическое смещение передней и/или задней створки митрального клапана относительно митрального отверстия, что способствует нарушению функционирования митрального клапана.

Значительный интерес представляют аритмии, возникающие на фоне пролабирования митрального клапана. Среди нарушений ритма встречаются как суправентрикулярная и желудочковая тахикардия, так и экстрасистолическая аритмия (парная, ранняя, политопная, аллоритмия), требующие назначения антиаритмической терапии (Webb-Perloe M.M., 1992; Бобров В.А. и соавт., 1996).

Постоянное и преходящее пролабирование створок митрального клапана наблюдается приблизительно у $1/3$ больных с синдромом преэкситации. По данным электрофизиологического исследования у этих больных выявляется функционирование аномального пути в anterogradном и/или retrogradном направлении. При попадании импульса, проводимого по аномальному пути, в уязвимый период предсердий, у больных возникали пароксизмы фибрилляции, трепетания предсердий.

Возникновение пароксизмальной мерцательной аритмии (МА) у больных с ПМК без участия аномальных путей проведения обусловлено наличием гемодинамически значимого пролапса, вы-

раженной регургитацией крови в левое предсердие (ЛП), перерастяжением предсердия в связи с нагрузкой объемом и компенсаторной гипертрофией ЛП, что создает условия для электрической нестабильности вследствие возникновения «re-entry» в миокарде ЛП и «запуска» МА (Kochiadakis G.E. et al., 1996). Сочетание ПМК с синдромом «удлиненного» интервала Q–T сопровождается тяжелыми нарушениями ритма, политопной желудочковой экстрасистолией, потенциально летальными и летальными тахикардиями по типу «пируэт», фибрилляцией желудочков, которые требуют реанимационных мероприятий (Tieleman R.G. et al., 1995). Такое сочетание является прогностически неблагоприятным, поскольку у больных этой категории высок риск внезапной смерти.

Блокаторы b-адренорецепторов высоко эффективны при лечении и предупреждении нарушений сердечного ритма. По классификации Williams они выделены в отдельную (вторую) группу антиаритмических средств, обладающих особым влиянием на электрофизиологические свойства клеток проводящей системы и миокарда (Амосова Е.Н., 1999). Блокада b₁-адренергических структур сопровождается удлинением синусового цикла и внутриузлового проведения, увеличением эффективного рефрактерного периода атриовентрикулярного узла. Параллельно удлиняется время восстановления активности синусового узла (в среднем на 40%) и интервала А–Н (в среднем на 20%). Применение блокаторов b-адренорецепторов, как правило, не сопровождается изменением эффективного anterogradного рефрактерного периода

в дополнительном пути проведения, который может проявлять тенденцию к увеличению лишь в условиях β -адренергической стимуляции (в частности, при изопротереноловой пробе).

Описанные характерные электрофизиологические влияния блокаторов β -адренорецепторов с теоретической точки зрения способны реализовываться посредством двух механизмов: блокада β_1 -структур и мембраностабилизирующий (или хинидиноподобный) эффект. В первом случае регистрируется прямое влияние на электрофизиологические свойства клетки в сторону угнетения возбудимости и проводимости, а также не прямое – за счет предупреждения ишемии и, соответственно, аномальной возбудимости (автоматизма) и механизма «re-entry».

Мембраностабилизирующее влияние (местный анестезирующий или хинидиноподобный эффект), описанное и для метопролола, сопровождается угнетением возбудимости, удлинением рефрактерности и проводимости клетки. Экспериментальные исследования показали, что этот механизм при использовании блокаторов β -адренорецепторов с антиаритмической целью реализуется при концентрациях, в 10–100 раз превышающих те, которые обычно применяются в клинической практике (Сидоренко Б.Ф., Приображенский Д.В., 1994).

Антиаритмическая эффективность блокаторов β -адренорецепторов особенно выражена при состояниях, вызванных увеличенным количеством циркулирующих катехоламинов либо β -адренергической гиперчувствительностью и гиперреактивностью: пролапс митрального клапана, синдром «удлиненного интервала Q–T», применение анестетиков (Tieleman R.G. et al., 1995; Kochiadakis G.E. et al., 1996; Vardas P.E., 1996). Блокаторы β -адренорецепторов изменяют течение и некоторых других видов аритмии, но только при упомянутых выше состояниях они являются препаратами выбора.

Наиболее постоянным электрофизиологическим действием блокаторов β -адренорецепторов является замедление проведения импульса в атриоventрикулярном узле. Это свойство приобретает особое клиническое значение при суправентрикулярных тахикардиях, развивающихся по механизму «re-entry», и делает данные препараты эффективным средством для их устранения и предупреждения. Блокаторы β -адренорецепторов эффективно замедляют частоту желудочковых сокращений у пациентов с фибрилляцией и трепетанием предсердий, однако они не являются безусловно предпочтительными при этих состояниях (Зайцева В.И. и соавт., 1999).

Поэтому целью данной работы было изучить антиаритмическую эффективность блокатора β -адренорецепторов метопролола у больных с пролапсом митрального клапана и суправентрикулярными нарушениями ритма.

Для этого были обследованы 17 больных с различными нарушениями ритма сердца: у 4 из них часто (2–5 раз в неделю) возникала пароксизмаль-ная форма суправентрикулярной тахикардии, у 6 –

суправентрикулярная экстрасистолия (от 5 до 12 в 1 мин) и у 7 – тахисистолическая форма фибрилляции предсердий. Двое из обследованных – мужчины, остальные 15 – женщины в возрасте от 22 до 37 лет. Суточную дозу метопролола определяли индивидуально, она составила $187,5 \pm 7,68$ мг, продолжительность лечения в среднем – 18 дней. За период лечения частичный антиаритмический эффект наблюдали у 5 больных и полный – у 12 пациентов, при этом у всех 4 больных с пароксизмальной формой суправентрикулярной тахикардии приступы нарушений ритма за данный период не возникали, у 5 больных количество экстрасистол уменьшилось на 50% и более, а у 1 – исчезли вовсе. У всех 7 больных тахисистолическая форма фибрилляции предсердий трансформировалась в нормоформу. При этом уровень калия в плазме крови у всех больных достоверно не изменился: $4,65 \pm 0,42$ и $4,27 \pm 0,38$ ммоль/л ($p > 0,05$).

Эффективное антиаритмическое лечение метопрололом не сопровождалось отрицательным влиянием препарата на содержание калия в плазме крови при 2–3-недельном применении препарата.

Представляет интерес анализ клинического течения заболевания у больных, участвовавших в исследовании. У 60% (10 больных) из них до назначения метопролола отчетливо определяли вегетативные проявления симпатoadrenalовой направленности: повышенная возбудимость, раздражительность, чувство страха, беспокойства, мышечная дрожь (иногда с ознобом), сердцебиение. Выраженность этих симптомов значительно уменьшилась у 6 больных, и они практически исчезли у 4.

Таким образом, применение метопролола сопровождалось выраженным субъективным улучшением состояния больных. С нашей точки зрения, такой эффект можно объяснить центральным механизмом действия препарата, относящегося к группе липофильных, способных проникать через гематоэнцефалический барьер. Не исключено, что отсутствие влияния метопролола на уровень калия в плазме крови также может быть обусловлено угнетением выработки катехоламинов центрального генеза. Препарат может быть рекомендован для лечения больных с суправентрикулярными нарушениями ритма и пролапсом митрального клапана.

ЛИТЕРАТУРА

- Амосова Е.Н.** (1999) Клиническая кардиология. Т. 1, Киев, Здоров'я.
- Бобров В.А., Шлыкова Н.А. и др.** (1996) Пролапс митрального клапана (диагностика, клиника и тактика лечения). Клиническая медицина, 6: 14–17.
- Зайцева В.И., Шлыкова Н.А. и др.** (1999) Лечение больных с пролапсом митрального клапана и нарушением сердечного ритма новым β -блокатором «Коротенолом». Объединенный пленум кардиологов «Некоронарогенные хвороби серця», Київ, 6–8 жовтня 1999 р., с. 81–82.
- Сидоренко Б.Ф., Приображенский Д.В.** (1994) Применение β -блокаторов в кардиологии. Методические рекомендации. Москва, 86 с.
- Kochiadakis G.E., Parthenakis F.I., Zuridakis E.G., Rombola A.T., Chrysostomakis S.I., Vardas P.E.** (1996) Is there increased sympathetic

activity in patients with mitral valve prolapse? *Pacing Clin. Electrophysiol.*, 19(11 Pt 2): 1872–1876.

Teleman R.G., Crijns H.J., Wiesfeld A.C., Posma J., Hamer H.P., Lie K.I. (1995) Increased dispersion of refractoriness in the absence of Q–T prolongation in patients with mitral valve prolapse and ventricular arrhythmias. *Br. Heart J.*, 73(1): 37–40.

Webb-Peploe M.M. (1992) Mitral leaflet prolapse: aspects of fitness to fly. *Eur. Heart J.*, 13(Suppl. H): 117–129.

ЗАСТОСУВАННЯ МЕТОПРОЛОЛУ У ХВОРИХ З ПРОЛАПСОМ МІТРАЛЬНОГО КЛАПАНА ТА СУПРАВЕНТРИКУЛЯРНИМИ ПОРУШЕННЯМИ СЕРЦЕВОГО РИТМУ

Н.А. Шликова, І.В. Давидова, В.І. Зайцева

Резюме. В роботі представлені результати вивчення антиаритмічної ефективності блокатора b-адренорецепторів (метопрололу) у хворих з пролапсом мітрального клапана та суправентрикулярними порушеннями ритму серця. Обстежені 17 хворих з пароксизмальними суправентрикулярними порушеннями ритму і екстрасистолічною аритмією. Середня доза метопрололу становила $187,5 \pm 7,6$ мг. Частковий антиаритмічний ефект спостерігався у 5 хворих. Ефективна антиаритмічна дія метопрололу не супроводжувалася негативним впливом препарату на зміст калію в сироватці крові при 2–3-тижневому прийомі препарату. У 60% хворих відзначено зникнення вегетативних проявів симпатоадреналового спрямування, що пояснюється центральним механізмом дії даного препарату, який належить до ліпофільних блокаторів

b-адренорецепторів, здатних проникати через гематоенцефалічний бар'єр.

Ключові слова: пролапс мітрального клапана, блокатори b-адренорецепторів, суправентрикулярні порушення ритму.

METOPROLOL IN TREATMENT PATIENTS WITH MITRAL VALVE PROLAPSE AND SUPRAVENTRICULAR ARRHYTHMIA

N.A. Shlicova, I.V. Davidova, V.I. Zaytseva

Summary. The aim of present research was to study antiarrhythmic effect of the b-blocker metoprolol in patients with mitral valve prolapse and supraventricular arrhythmia. 17 patients with supraventricular tachycardia and extrasystoles were examined. The average metoprolol dose was $187,5 \pm 7,6$ mg per day. 5 patients showed partial and 12 total antiarrhythmic effect. 2–3 weeks metoprolol treatment didn't cause blood hypokaliemia. 60% of patients showed sympathoadrenal crisis disappearance. It seems to be connected with metoprolol effects of central nervous system due to its lipophilicity.

Key words: mitral valve prolapse, b-adrenoblockers, supraventricular arrhythmia.

Адрес для переписки:

Шликова Наталья Александровна
03151, Киев, ул. Народного ополчения, 5
Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско
АМН Украины

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Безопасность и фармакокинетика рекомбинантного человеческого релаксина при системной склеродермии

Seibold J.R., Clements Ph.J., Furst D.E., Mayes M.D., McCloskey D.A., Moreland L.W., White B., Wigley F.M., Rocco S., Hannigan J.F., Sanders M.E., Amento E.P. (1998) Safety and pharmacokinetics of recombinant human relaxin in systemic sclerosis. *J. Rheumatol.*, 2: 302–307.

Релаксин (Рл) – гормон с молекулярной массой 6000, продуцируемый corpus luteum в период беременности. Помимо своего основного действия, обеспечивающего рост и ремоделирование матки, Рл *in vivo* влияет на соединительную ткань. Человеческий рекомбинантный Рл (рчРл) применяли в течение 28 дней подкожно в дозе 6, 12, 100 и 200 мкг/кг в сутки у 30 больных системной склеродермией с выраженными кожными изменениями. Стабильной концентрации рчРл в сыворотке крови достигали на 3-й день применения препарата и ее уровень был пропорционален дозе. У больных, получавших рчРл в дозе 200 мкг/кг, его концентрация в сыворотке крови в 50 раз превышала уровень, наблюдаемый при нормальном течении беременности. Фармакологический профиль рчРл, как и его строение, был сопоставим с таковым инсулина. Элиминация рчРл из организма осуществляется почками и печенью,

причем транспортная элиминационная система насыщается при концентрации рчРл в сыворотке крови 45 нг/мл. Клинические эффекты рчРл, как и побочные реакции (боль и зуд в месте инъекций, снижение Hb на 1,1 г/л), были незначительно выражены.

Увеличение пигментации при склеродермии

Pope J.E., Shum D.T., Gottschalk R., Stevens A., McManus R. (1996) Increased pigmentation in scleroderma. *J. Rheumatol.*, 11: 1912–1916.

Причиной образования участков гиперпигментированной кожи у больных системной склеродермией (СС) могут быть как субклинические склеродермические изменения, так и повышение активности адренокортикотропного гормона. Авторы исследовали биоптаты кожи у 6 больных СС и у 4 – с очаговой склеродермией (ОС). Пигментацию непораженной кожи чаще наблюдали при СС, чем при ОС. В биоптатах кожи с гиперпигментацией определяли либо высокое содержание эпидермального меланина и/или недержание пигмента с большим количеством кожных меланофагов в поверхностной дерме. Даже в непораженной внешне коже при СС выявляли морфологические изменения склеротического типа, более выраженные в участках пигментации, менее – в прилежащих участках с нормальной пигментацией.