

Р.И. СТРЮК,
Ю.М. БУХОНКИНА,
Я.В. БРЫТКОВА,
Д.У. ШОИКИЕВОВА,
Л.Н. ПАВЛОВА,
МГМСУ,
ГКБ № 67, г. Москва

Бисопролол в лечении сложных нарушений сердечного ритма при беременности

Нарушения сердечного ритма при беременности по данным различных авторов встречаются у 20-40% женщин (1). Основные причины аритмий можно условно разделить на экстракардиальные, кардиальные и аритмии, этиология которых не установлена (идиопатические, первичная электрическая болезнь сердца).

К экстракардиальным факторам относят функциональные и органические поражения центральной нервной системы, дисфункцию вегетативной нервной системы с преобладанием тонуса симпатического отдела или снижением тонуса парасимпатического отдела, эндокринные заболевания, в первую очередь заболевания щитовидной железы, электролитный дисбаланс, механические и электрические травмы, гипо- и гипертермию, чрезмерную физическую нагрузку, интоксикацию алкоголем, никотином, кофе, лекарственными препаратами. Такие лекарственные средства, как симпатомиметики, сердечные гликозиды, диуретики, большинство психотропных средств, некоторые противоаритмические препараты и антибиотики могут вызвать нарушения ритма и проводимости.

Кардиальными факторами, способными вызвать нарушения сердечного ритма, являются ишемическая болезнь сердца, врожденные и приобретенные пороки сердца, в том числе пролапсы клапанов, артериальная гипертензия, воспалительные и невоспалительные поражения миокарда, сердечная

недостаточность, диагностические манипуляции и операции на сердце и коронарных сосудах, некоторые врожденные заболевания сердечно-сосудистой системы.

Беременность даже у практически здоровых женщин может являться фактором, провоцирующим развитие нарушений сердечного ритма. Этому способствуют гестационные изменения в организме женщины, касающиеся гемодинамических, электрофизиологических и нейрогуморальных параметров. Проаритмогенным эффектом, в частности, обладают гормоны симпатико-адреналовой системы (САС), активность которой в период беременности значительно возрастает, отражая адаптацию организма женщины к новым условиям функционирования системы «мать-плацента-плод» (2, 3). Изменения, приводящие к повышению активности САС, могут происходить на уровне центральной нервной системы, что проявляется уменьшением центральных ингибирующих влияний и снижением чувствительности барорецепторов, повышением импульсной активности симпатических нервов, облегчением ганглионарной передачи импульсов, усилением выделения норадреналина в синаптическую щель и нарушением его метаболизма в этой щели. Наряду с этим меняется и периферическое звено САС – плотность и/или чувствительность адренорецепторов, взаимодействие рецептор-сократительных белков. Опосредованное влияние САС на уровень АД и ЧСС осуществляется через стимуляцию синтеза

ренина, вазопрессина, возникновение резистентности к инсулину, нарушение функционального состояния эндотелия и другие механизмы (4,5). Все эти процессы способны приводить к различным нарушениям сердечного ритма, лечение которых в период беременности является сложной и ответственной задачей, т.к. решается вопрос не только улучшения клинического состояния и качества жизни женщины, но и состояния плода и новорожденного.

Одним из самых частых нарушений сердечного ритма при беременности является экстрасистолия, которая почти у половины пациентов возникает без каких-либо органических изменений со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС), желудочно-кишечного тракта, эндокринной системы. В качестве основных причин экстрасистолии в период беременности рассматривают физиологические изменения гемодинамики, эмоциональное возбуждение, прием алкоголя, кофе, крепкого чая, курение, переедание, злоупотребление острой пищей. Большое значение имеет электролитный дисбаланс в сторону гипомагниемии и гипокалиемии, применение лекарственных средств – симпатомиметиков, кофеина, а также нейроциркуляторная дистония и органическое поражение ССС, в частности, перенесенный миокардит, пороки сердца, кардиомиопатии и др.

Стратегия лечения нарушений сердечного ритма определяется основным правилом: следует избегать назначения противоаритми-

ческих препаратов, если аритмия не представляет угрозу для жизни пациентки. В случае необходимости применения лекарственных средств подходы к лечению те же, что и у небеременных женщин. Вместе с тем следует учитывать возможное влияние лекарственного препарата на физиологическое течение беременности, родов, состояние плода и новорожденного. В России нет классификации лекарственных средств по критериям безопасности для плода, в связи с чем возможно использовать Американскую классификацию лекарственных и пищевых препаратов Food and Drug Administration (FDA) (6). Согласно этим критериям, выделяют 5 категорий лекарственных средств.

А). Контролируемые исследования показали отсутствие риска для плода.

В). Отсутствие доказательств риска для плода: у животных обнаружен риск для плода, но у людей не выявлен, либо в эксперименте риск отсутствует, но у людей недостаточно исследований.

С). Риск для плода не может быть исключен: у животных выявлены побочные эффекты, но у людей недостаточно исследований. Ожидаемый терапевтический эффект препарата может оправдывать его назначение несмотря на потенциальный его риск для плода.

Д). Наличие убедительных доказательств риска: у людей доказан риск для плода, однако ожидаемые результаты от его применения для будущей матери могут превысить потенциальный риск для плода.

Е). Применение при беременности не может быть оправданным: опасное для плода средство, когда негативное воздействие на плод превышает потенциальную пользу от этого препарата у будущей матери.

Препаратами выбора для лечения extrasистолии при беременности являются верапамил и бета-адреноблокаторы.

Бета-адреноблокаторы (БАБ) по классификации E.Vaughan-Williams (1971) относятся к II классу антиаритмических средств. Принципиальный механизм ингибирующего

влияния БАБ на адренореактивные структуры заключается в ослаблении или устранении эффектов, связанных с возбуждением катехоламинами β_1 -адренорецепторов, которые вызывают учащение сердечного ритма, повышение автоматизма атриовентрикулярного узла и возбудимости миокарда, повышение скорости проведения импульсов, усиление сократительной способности миокарда, уменьшение рефрактерного периода, активацию липолиза. Возбуждение катехоламинами β_2 -адренорецепторов приводит к расширению артериол, снижению тонуса гладкой мускулатуры бронхов, мочевого пузыря, тонуса матки при беременности, тремору скелетной мускулатуры, ингибированию высвобождения гистамина, лейкотриенов в тучных клетках при аллергических реакциях I типа, гипокалиемии, усилению печеночного гликогенолиза (7). Кардиоселективные БАБ в меньшей степени способствуют повышению тонуса периферических артерий, что очень важно при беременности, когда ОПСС физиологически снижается, в том числе в системе «мать–плацента–плод». Степень кардиоселективности (влияние на β_1/β_2 -рецепторы) у метопролола равна 1:35, у бисопролола – 1:75, в то время как у некардиоселективного пропранолола индекс кардиоселективности составил 1,8:1. Чем позднее назначают при беременности любое лекарственное средство, в том числе БАБ, тем меньше риск его отрицательного влияния на течение беременности и состояние плода. Имеются сообщения о замедлении внутриутробного развития плода у женщин, принимавших во время беременности пропранолол и атенолол в I триместре беременности, в то время как применение этого препарата, как и других БАБ, со II триместра считают безопасным для плода и новорожденного (8). Данные немногочисленных рандомизированных исследований по использованию БАБ при лечении АГ во время беременности показали их большую клиническую эффективность, безопасность для плода и новорожденного и отсутствие отрицательного влияния на

физиологическое течение беременности и роды (9-11).

К кардиоселективным БАБ без внутренней симпатомиметической активности относится бисопролол, который в экспериментальных исследованиях по изучению репродуктивных особенностей животных не оказывал тератогенного действия в дозе в 375 и 77 раз, превышающей МРД, в зависимости от массы и площади поверхности тела соответственно, но была отмечена его фетотоксичность в этих сверхмаксимальных дозах (возрастание числа поздних резорбций плода). Препарат зарекомендовал себя как активное антигипертензивное и антиаритмическое лекарственное средство у больных гипертонической болезнью и аритмиями органического генеза.

Целью исследования стало изучение клинической эффективности и безопасности бисопролола у беременных с частой желудочковой экстрасистолией.

ПАЦИЕНТКИ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением в специализированном кардиологическом отделении для беременных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы ГКБ № 67 находились 32 пациентки во II триместре беременности в возрасте 19-47 лет (средний возраст $27,3 \pm 3,8$ г.), из них 30 женщин были повторнобеременными и 2 – первобеременными. Все пациентки дали информированное согласие на участие в обследовании и лечении. Комплексное клиничко-лабораторное обследование, включало наряду с рутинным, исследование крови на электролиты – калий и натрий, гормоны щитовидной железы T_3 , T_4 , ТТГ радиоиммунным методом, ЭКГ в динамике, Эхо-КГ с доплерографией в непрерывном и импульсном режимах по стандартной методике на аппарате «Acuson 128 XR/10» (США), 24-часовое холтеровское мониторирование ЭКГ проводили на аппарате «Medilog Prima» в 1-2 сутки пребывания в стационаре и через 3 недели лечения бисопрололом. Все беременные наблюдались акушером. Активность симпатико-

адреналовой системы оценивали по величине β -адренорецепции мембран эритроцитов (β -АРМ) авторским методом, основанным на изменении осморезистентности эритроцитов в присутствии бета-адреноблокатора набором реагентов «АРМ-АГАТ» (ООО «Агат-Мед, Москва) (12). В качестве антиаритмического препарата применяли бисопролол (Конкор, «Никомед»), лечение начинали с 2,5 мг под контролем АД, ЧСС, ЭКГ и субъективного состояния, при неэффективности дозы ее повышали вдвое, в последующем при необходимости увеличивали до 10 мг в сутки. Большинство пациенток (28 чел.) получали 5 мг бисопролола и 4 чел. – 10 мг препарата в сутки. Курс лечения в стационаре составил в среднем 3 недели. Эффективность лечения оценивали по субъективным ощущениям и результатам холтеровского мониторирования ЭКГ.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с применением пакета программ «Biostatistics, Version 4,03» с использованием стандартных методов вариационной статистики и критерия Стьюдента для оценки различий при парных измерениях показателей. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При первичном обследовании по данным холтеровского мониторирования ЭКГ у всех обследованных зарегистрирована частая желудочковая экстрасистолия, количество экстрасистол за сутки колебалось

от 8 тысяч до 50 тысяч, у части (6 чел.) с куплетами (от 13 до 80 за сутки) и триплетами (у 4 чел., количество триплетов – от 3 до 150 за сутки), у 5 женщин зарегистрированы пробежки желудочковой тахикардии (от 1 до 5 за сутки) с ЧСС от 156 до 229 в минуту. Данные нарушения ритма соответствовали III-IV классу по классификации V.Lawn и N.Wolff (1971). Аритмия у всех пациенток проявлялась выраженными субъективными ощущениями – чувством перебоев и замирания в работе сердца, сердцебиением, иногда сопровождающимся страхом, потливостью, слабостью. Следует отметить, что у большинства обследуемых (26 чел., 81,3%) аритмия появилась в период беременности, у остальных 6 чел. (18,7%) она была до беременности, но с увеличением срока гестации субъективная переносимость аритмии стала хуже.

По данным анамнеза и комплексного клинико-лабораторного обследования у половины пациенток причиной аритмии явились органические или функциональные изменения ССС: корригированный врожденный порок сердца (4 чел.), дилатационная кардиомиопатия (2 чел.), гипертрофическая кардиомиопатия без обструкции выносящего тракта левого желудочка (1 чел.), пролапс митрального клапана с митральной регургитацией II (6 чел.) и III степени (2 чел.), постмиокардитический кардиосклероз (1 чел.). У 16 женщин изменений со стороны ССС, щитовидной железы и биохимических параметров выявлено не было, и эти аритмии были расцене-

ны как идиопатические. Как указывалось выше, беременность вызывает выраженные гемодинамические сдвиги в организме женщины вследствие повышения массы тела за счет роста плаценты и увеличения массы плода, усиления обмена веществ, развития физиологической гиперволемии, формирования маточно-плацентарного кровотока. В период гестации развивается физиологическая гипертрофия миокарда – масса миокарда возрастает к концу III триместра на 10-31% и после родов масса миокарда быстро возвращается к исходному уровню. У беременных увеличиваются минутный – на 15-50% и ударный – на 13-29% объемы сердца, скорость кровотока возрастает на 50-83%, ЧСС на 15-20 ударов в минуту превышает ЧСС до беременности, снижается общепериферическое сопротивление сосудов в среднем на 12-34% (13-15). Эти гемодинамические факторы могут выступать в роли проаритмогенных механизмов, способствующих развитию различных нарушений сердечного ритма.

Усиливает проаритмогенный эффект и физиологическая гиперсимпатикотония, выявленная при обследовании у пациенток с аритмией. Анализ величин β -АРМ показал значительные колебания этого показателя у обследованных – от 25 до 85,5 усл. ед. (в среднем $39,1 \pm 2,8$ усл. ед.). По условиям метода величины β -АРМ, превышающие 20 усл. ед., свидетельствуют о десенситизации адренорецепторов под действием повышенной концентрации эндогенных катехоламинов у лиц с высокой активностью САС (11). Обнаруженные нами высокие величины β -АРМ согласуются с результатами других авторов, показавших, что гестационный период характеризуется высокой функциональной активностью САС (2, 3). Необходимо отметить, что у части пациенток этот показатель значительно превышал средние физиологические нормы, а у 3-х женщин достигал 70-80,5 усл. ед. Такие величины β -АРМ регистрировались в группе пациенток с идиопатической экстрасистолией, что дало основание нам рассматривать выраженную гиперсимпа-

Таблица. Уровень АД и показатели холтеровского мониторирования ЭКГ у беременных на фоне лечения бисопрололом

Показатель	Величина показателя (M \pm m)	
	До лечения (n=26)	После лечения (n=26)
АДс, мм рт.ст	125,6 \pm 3,4	115,3 \pm 4,2
АДд, мм рт.ст.	75,4 \pm 2,8	70,2 \pm 2,4
ЧСС макс. уд. в мин.	152,3 \pm 4,1	144,1 \pm 2,3
ЧСС мин. уд. в мин.	68,7 \pm 2,0	64,4 \pm 2,6
Количество ЖЭ (за сутки)	21350,6 \pm 258,4	860,3 \pm 52,2*
Количество дуплетов (за сутки)	56,2 \pm 2,6	9,1 \pm 1,6*
Количество триплетов (за сутки)	68,5 \pm 12,4	3,2 \pm 1,2*
Количество эпизодов ЖТ (за сутки)	4,0 \pm 0,9	0*

* – различия показателей достоверны по сравнению с исходными данными ($p < 0,01$).

КОНКОР®

Покоряет сердца!



1 таблетка в день для лечения артериальной гипертензии, ИБС и ХСН

- Первый бета-адреноблокатор, доказавший свою эффективность у больных ХСН
- Высокая степень безопасности применения у больных с СД, дислипидемиями, нетяжелыми облитерирующими заболеваниями сосудов
- Не требует коррекции дозы у больных с нетяжелой почечной и печеночной недостаточностью
- Улучшает некоторые параметры сексуальной функции пациентов с АГ

Конкор® Кор – специальная форма для лечения хронической сердечной недостаточности



NYCOMED

www.bisoprolol.ru
www.nycomed.ru

тикотонию в качестве основного проаритмогенного фактора у этой категории больных.

По результатам лечения, у 26 женщин отмечено значительное улучшение клинического состояния, которое проявилось достоверным снижением количества экстрасистол за сутки по данным холтеровского мониторирования ЭКГ (таблица 1). Важно подчеркнуть, что парные экстрасистолы – дуплеты и триплеты полностью исчезли у 4-х или уменьшились в среднем на 57% у 3-х пациенток по сравнению с исходным уровнем, не было зарегистрировано пробежек желудочковой тахикардии. Значительного снижения систолического (АДс) и диастолического (АДд) артериального давления мы не выявили.

Лечение бисопрололом оказалось неэффективным у 6 пациенток (3 из них – с органической патологией ССС). У одной больной имела место гипертрофическая кардиомиопатия, у второй – пролапс митрального клапана с митральной регургитацией III степени, у третьей женщины диагностирована идиопатическая аритмия. Следует подчеркнуть, что анализ показателя адренореактивности выявил значительное его увеличение у всех трех пациенток с идиопатической аритмией – величины β -АРМ у них превышали 70 усл.ед., в то время как в среднем по группе β -АРМ составил $39,1 \pm 2,8$ усл.ед. Такие высокие показатели β -АРМ свидетельствуют о выраженной десенситизации адренорецепторов, вследствие чего

«точки приложения» для БАБ на клеточной мембране отсутствуют. Аналогичные данные по десенситизации адренорецепторов под действием чрезмерно высоких концентраций эндогенных катехоламинов были получены в экспериментальных исследованиях в нашей работе, в которой показано отсутствие гипотензивного эффекта бетаксолола у больных гипертонической болезнью с высокими величинами β -АРМ (16). После стационарного лечения всем 26 пациенткам был рекомендован дальнейший прием бисопролола в индивидуально подобранной клинически эффективной дозе, и они продолжали нами наблюдаться в условиях консультативно-диагностического центра ГКБ № 67.

Анализ перинатальных исходов был оценен у 13 из 26 наблюдавшихся нами в консультативно-диагностическом центре пациенток и рожавших в специализированном родильном доме ГКБ № 67. Все женщины родили самостоятельно в сроки 39–40 недель беременности доношенным плодом с оценкой по шкале Апгар на 5-й минуте 8-9 баллов. Вес новорожденных был от 2300 г (у женщины с дилатационной кардиомиопатией) до 3200–4300 г у всех остальных женщин. Вместе с тем, исследователи отмечают возможность возникновения симптомов β -адреноблокады в виде дистресса плода, брадикардии, гипогликемии и задержки внутриутробного развития плода у детей, матери которых принимали БАБ (17). В нашем исследовании подобных или каких-либо иных

осложнений со стороны плода и новорожденного отмечено не было.

Таким образом, бисопролол у беременных со сложными нарушениями сердечного ритма (III-IV класс по V.Lawn и N.Wolff) является эффективным антиаритмическим препаратом, не влияя на физиологическое течение беременности и родов и не оказывает отрицательного влияния на состояние плода и новорожденного.

Выводы

1. Бисопролол является эффективным антиаритмическим препаратом при лечении сложных нарушений сердечного ритма (III-IV класс по V.Lawn и N.Wolff) у беременных с органическими заболеваниями сердечно-сосудистой системы и идиопатической аритмией.

2. У пациенток с показателем адренореактивности (β -АРМ) 70 усл. ед. и более бисопролол неэффективен вследствие выраженной десенситизации адренорецепторов в условиях высокой активности симпатико-адреналовой системы.

3. Лечение бисопрололом беременных со сложными нарушениями сердечного ритма не влияет на физиологическое течение беременности и родов и не оказывает отрицательного действия на состояние плода и новорожденного.

4. Исследование показателя адренореактивности по величине β -АРМ может являться прогностическим критерием индивидуальной чувствительности пациентов к β -адреноблокаторам. 

Список литературы:

- Пархоменко А.Н. Современные представления о лечении аритмий сердца у беременных Укр.кардиол. журн.1997;4: 84-7.
- Попов А.Д. Адаптивные реакции при беременности у женщин с нейрозодокринными синдромами. Клинические аспекты. Пермь 2000;128.
- Абрамченко В.В. Роль катехоламинов в возникновении акушерской патологии. Сов.мед1988; 5: 43-6.
- Абрамченко В.В. Фармакотерапия гестоза. Санкт-Петербург 2005; 477.
- Аржанова О.Н. Функциональное состояние катехоламинергической системы у родильниц с поздним гестозом. Вопр. Охраны материнства и детства. 1989; 8: 30-33.
- Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk by Gerald G. Briggs, Roger K. Freeman, and Summer J. Yaffe. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2005: 1858 p.
- Кукес В.Г., Сычев Д.А., Андреев Д.А. Клиническая фармакология β -адреноблокаторов. РМЖ 2005;14: 932-938.
- Pruyn SC, Phelan JP, Buchanan GC. Long-term propranolol therapy in pregnancy. Maternal and fetal outcome. Am J Obstet Gynecol. 1979; 135:485-9.
- Кобалава Ж.Д., Гудков К.М. Секреты артериальной гипертонии: ответы на ваши вопросы.-М., 2004; 244 С.
- Wichman K., Ruylden G., Karberg B.E. A placebo-controlled trial of metoprolol in the treatment of hypertension in pregnancy. Scand J Clin Lab Invest 1984; 169:90-4.
- Стрюк Р.И., Длуская И.Г. Адренореактивность и сердечно-сосудистая система. М. Медицина 2003; 157 С.
- Минкин Р.И. Состояние гемодинамики у беременных с артериальной гипертензией и ее коррекция. Автореф. дис. ... к.м.н. Уфа, Башкирский мед. институт МЗ РФ 1993; 24 с.
- Spaanderman M.E.A., Meertens M., van Bussel M. et al. Cardiac output increases independently of basal metabolic rate in early human pregnancy. Am.J.Physiol. Heart Circ. Physiol. 2000;167(5):1585-88.
- Simmons L.A., Gillin A.G., Jeremy R.W. Structural and functional changes in left ventricle during normotensive and pre-eclamptic pregnancy. Am.J.Physiol.Heart Circ. Physiol.2002; 283(4):1627-33.
- Зозуля О.В. Течение гипертонической болезни у беременных. Механизмы развития, ранняя диагностика и профилактика осложнений: Автореф. дис. ... д.м.н. М., ММА им. И.М. Сеченова 1997; 45 с.
- Стрюк Р.И., Длуская И.Г. Новый метод прогнозирования и оценки эффективности бета-адреноблокаторов у больных гипертонической болезнью. Кардиология 1997; 8:10-13.
- Cox J.L., Gardner M.J. treatment of cardiac arrhythmias during pregnancy. Prog cardiovascular Dis.1993;36:137-78.