

# **Антиишемическая эффективность ритмокора и его влияние на качество жизни у больных, перенесших инфаркт миокарда**

**В.И.Волков, В.И.Строна**

**Институт терапии им. Л.Т.Малой АМН Украины**

Ишемическая болезнь сердца (ИБС), несмотря на последние достижения медикаментозной терапии, по-прежнему снижает качество жизни больных и остается одной из основных причин смерти при сердечно-сосудистой патологии (2). Несмотря на внедрение в практику лечения ИБС новых препаратов различных классов лекарственных средств (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента,  $\beta$ -адреноблокаторы и т. д.), выживаемость больных ИБС за последние годы существенно не изменилась (2).

Проводимая таким больным антиишемическая терапия призвана максимально оптимизировать соотношение между потребностями сердечной мышцы в кислороде, с одной стороны, и его доставкой к миокарду – с другой. Основным механизмом действия большинства современных препаратов, используемых для купирования и предотвращения приступов стенокардии (нитраты, бета-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов), является гемодинамическая разгрузка миокарда путем уменьшения частоты сердечных сокращений (ЧСС), а также пред- и постнагрузки. Соответственно, указанные антиангинальные средства оказывают лишь опосредованное влияние на кислородное обеспечение миокарда.

В настоящее время известно, что ишемия миокарда при метаболических нарушениях имеет ряд особенностей, связанных с высокой концентрацией свободных жирных кислот в крови, ускоренным процессом их окисления и нарушением утилизации глюкозы [2,3].

В этой связи возникает необходимость проведения метаболической терапии, направленной на улучшение эффективности утилизации кислорода миокардом в условиях ишемии.

В течение последних лет предпринимались многочисленные попытки

создать препараты, эффективно воздействующие непосредственно на ишемизированные кардиомиоциты и не оказывающие неблагоприятного влияния на гемодинамические показатели

Положение существенно изменилось после появления на фармацевтическом рынке препарата "Триметазидин", особенностью которого является прямое воздействие на ишемизированный миокард, приводящее к более рациональному использованию поступающего кислорода [5].

Принципиальным отличием в механизме действия недавно разработанного препарата Ритмокор" (фармацевтическая фирма "ФарКоС"), является активация обмена глюкозы при ишемии, без блокады окисления жирных кислот в нормоксических условиях.

Действующим веществом препарата является пентаоксикапроновая кислота в виде магниевой и калиевой солей, обладающая метаболическим, мембраностабилизирующим, антиоксидантным и антиаритмическим действием [4].

Метаболическая активность препарата определяется активацией пентозофосфатного цикла (гексозомонофосфатный шунт)-сложного ферментативного процесса прямого аэробного окисления фосфорилированной глюкозы до CO<sub>2</sub> и H<sub>2</sub>O, сопровождающийся накоплением важного кофермента — восстановленного никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФ×Н).

Установлено, что парентеральное введение ритмокора на фоне базисной терапии улучшает переносимость физических нагрузок и уменьшает клинические проявления стенокардии напряжения у больных пожилого возраста[4], а также оказывает выраженный антиаритмический эффект [7].

Однако опыт клинического применения ритмокора у пациентов с ИБС пока весьма ограничен и недостаточен для окончательного однозначного суждения по этому вопросу.

**Цель исследования.** Изучить влияние курсовой (30 дней) терапии ритмокором на клинико-гемодинамический статус, а также на толерантность к физической нагрузке и качество жизни у пациентов, перенесших инфаркт

миокарда (ИМ).

### **Материалы и методы**

Было обследовано 45 больных мужского пола в возрасте  $52,9 \pm 1,8$  лет, перенесших ИМ давностью 6 месяцев и более, с наличием стенокардии напряжения II–III функционального класса (ФК) по Канадской классификации и сердечной недостаточности I–II ФК по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA).

Из исследования исключались больные с нестабильной стенокардией, сердечной недостаточностью IV ФК, систолическим артериальным давлением (АД) выше 180 мм рт. ст., диастолическим АД выше 115 мм рт. ст., синоатриальной и атрио-вентрикулярной блокадой II–III степени, полной блокадой ветвей пучка Гиса, мерцательной аритмией, желудочковой экстрасистолией III–V градаций по Lown, а также пациенты с пороками сердца, идиопатическими кардиомиопатиями, миокардитами.

Все обследованные были распределены в 2 группы: в 1-ю вошли 29 пациентов, принимавших в дополнение к базовой медикаментозной терапии ( $\beta$ -адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, дезагреганты) препарат ритмокор по 2 капсулы 3 раза в день, во 2-ю ( $n=20$ ) включены пациенты, получавшие только базовую терапию. Для купирования приступов стенокардии пациенты принимали нитроглицерин.

Обе группы больных были сопоставимы по демографическим показателям, факторам риска и тяжести ИБС.

Эффективность проводимой терапии оценивали по динамике гемодинамических показателей, уровня толерантности к физической нагрузке (тест с 6-минутной ходьбой), данных суточного мониторирования ЭКГ, показателей сократимости миокарда.

Суточное мониторирование ЭКГ проводили с помощью системы «Dia Card» (Украина). По результатам исследования оценивали следующие показатели: частоту эпизодов ишемии; формы ишемии (болевая, безболевая); максимальную депрессию сегмента ST; количество эпизодов депрессии

сегмента ST за сутки; суммарную продолжительность эпизодов депрессии ST; качественную и количественную характеристику нарушений ритма сердца.

Динамику сократимости миокарда оценивали по изменениям систолической и диастолической функции ЛЖ. Для оценки систолической функции ЛЖ измеряли и рассчитывали следующие показатели внутрисердечной гемодинамики: конечно–систолический объем (КСО), конечно–диастолический объем (КДО), ударный объем (УО), конечно–систолический размер (КСР), конечно–диастолический размер (КДР), фракцию выброса в В–режиме. Диастолическая функция ЛЖ оценивалась по следующим параметрам: времени изоволюметрического расслабления (ВИР), линейной скорости потока раннего диастолического наполнения ЛЖ (Е), линейной скорости потока позднего диастолического наполнения ЛЖ (А), отношения Е/А. Клиническое обследование всех пациентов проводили перед началом лечения и по окончании курсовой терапии. Качество жизни оценивали с помощью Миннесотского многофазного личностного опросника.

Курс проводимой терапии составлял в обеих группах 30 дней.

Полученные результаты были обработаны с применением t–критерия Стьюдента. Статистически достоверными считали различия при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

В результате месячной курсовой терапии с применением ритмокора у пациентов 1-й группы уменьшилась частота приступов стенокардии в неделю : в 1-й группе - на 36,5% (с  $13,1 \pm 2,8$  до  $5,3 \pm 0,9$ ;  $p < 0,05$ ); во 2-й группе - на 31,3% (с  $4,8 \pm 1,6$  до  $1,4 \pm 0,6$ ;  $p < 0,05$ ). Потребность в нитроглицерине также сократилась в 1-й группе - на 77,1% (с  $13,1 \pm 2,7$  табл./нед. до  $3,0 \pm 0,8$  табл./нед.;  $p < 0,05$ ), во 2-й группе - на 65,3% (с  $4,2 \pm 1,6$  до  $1,4 \pm 0,6$ ;  $p < 0,05$ ) (табл. 1).

Таблица 1 Изменение показателей физической толерантности, качества жизни (КЖ) у пациентов 1-й и 2-й групп ( $M \pm m$ )

	1-я группа		2-я группа	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Тест 6-мин. ходьбы, м	$273,4 \pm 8,2$	$307,2 \pm 7,4$ *	$301,9 \pm 14,9$	$336,7 \pm 12$ *
КЖ, баллы	$22 \pm 0,9$	$15,8 \pm 0,7$ *	$27,3 \pm 2,9$	$20,4 \pm 2,7$ *

--	--	--	--	--

Примечание \* - различия показателей достоверны по сравнению с таковыми до лечения ( $p < 0,05$ ).

Результаты теста с 6-минутной ходьбой свидетельствуют о достоверном увеличении толерантности к физической нагрузке на фоне приема ритмокорра- показатели теста в 1-й группе увеличились на 12,4% (с  $273,4 \pm 8,2$  м до  $307,2 \pm 7,4$  м), а во 2-й группе – на 4,7% (с  $301,9 \pm 14,9$  м до  $316,7 \pm 12$  м).

Этому соответствовало улучшение качества жизни: в 1-й группе – на 28,2% ( $p < 0,001$ ; с  $22 \pm 0,9$  баллов до  $15,8 \pm 0,7$  баллов), во 2-й группе – на 25,3% (с  $27,3 \pm 2,9$  до  $20,4 \pm 2,7$  баллов)

Основные показатели систолической функции миокарда до лечения у пациентов обеих групп достоверно не различались. У всех пациентов были зарегистрированы нормальные показатели величины ФВ. Показатели КДО и КСО были повышенными по сравнению с нормой и составляли: КДО в 1-й группе –  $153,9 \pm 6,7$  мл, во 2-й –  $128,1 \pm 6,0$  мл, КСО в 1-й группе –  $66,4 \pm 3,6$  мл, во 2-й –  $52,7 \pm 3,9$  мл.

После лечения у пациентов обеих групп увеличилась ФВ, но в 1-й группе изменение этого показателя было более выраженным, чем во 2-й группе. В отличие от контрольной группы у больных, получавших ритмокор, отмечалось статистически достоверное уменьшение показателей КСО и КДО ( $p < 0,05$ ).

Таблица 2.

Изменения гемодинамических показателей у пациентов 1-й группы ( $M \pm m$ )

Показатель	1-я группа	
	До лечения	После лечения
ФВ, %	$53,6 \pm 2,0$	$56,4 \pm 1,7^*$
КДО, мл	$153,9 \pm 6,7$	$145 \pm 7,2^*$
КСО, мл	$66,4 \pm 3,6$	$61,3 \pm 5,3^*$

\* - различия показателей достоверны по сравнению с таковыми до лечения ( $p < 0,05$ ).

На фоне проводимой терапии в обеих группах не отмечено изменений показателей диастолической функции сердца (табл. 3).

**Таблица 3. Показатели диастолической функции**

## левого желудочка у пациентов 1-й и 2-й групп (M±m)

	1-я группа		2-я группа	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ВИР, мс	128,4±4,5	114,4±3,7	110,2±4,1	107,4±3,4
Е, мс	66,1±3,4	64,7±2,7	75,1±0,3	73,2±0,3
А, мс	72,4±2,0	69,6±2,4	72,3±0,5	67,1±0,3
Е/А, мс	94,2±1,2	97,0±1,0	98,5±1,1	104,2±1,2

Примечание. \* - различия показателей достоверны по сравнению с таковыми до лечения (p<0,05)

Значимого влияния терапии ритмокором на гемодинамические показатели (уровень ЧСС и АД, регистрируемых в покое) не наблюдалось (p>0,05).

Таблица 4 Оценка показателей гемодинамики у пациентов с постинфарктной дисфункцией ЛЖ на фоне терапии (M+m)

Показатель	1-я группа		2-я группа	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
САД, мм рт ст	123,7±4,6	122,5±4,5	115,4±3,4	115,5±3,6
ДАД, мм рт ст	80,5±2,4	82,5±2,8	78,7±1,9	75,5±1,8
АДср., мм рт ст	93,3±2,8	95,8±3,3	90,9±2,3	82,5±6,7
ЧСС, уд\мин	75,9±3,1	78,2±3,6	74,6±3,2	74,4±3,3
ДП, у.е	94,1±5,2	96,4±6,1	86,4±4,5	85,4±4,0

Примечание. \* – p<0,05, \*\* – p<0,001

В то же время, у пациентов 1-й группы применение ритмокора оказало благоприятное влияние на ряд параметров мониторингования ЭКГ, характеризующих миокардиальную ишемию (табл. 5).

Таблица 5 Встречаемость и динамика эпизодов ишемии миокарда по данным СМ ЭКГ у исследуемых групп больных (M+m)

Показатель	1 группа		2 группа	
	Исходно	1 мес.	Исходно	1 мес.
Общее количество эпизодов в сутки	3,91±0,97	2,64±0,7*	3,85±1,02	3,79±0,84
- безболевых	2,84±0,69	1,64±0,7*	2,76±0,63	2,69±0,83
- болевых	1,51±0,33	1,64±0,42	1,81±0,61	1,67±0,6
Суммарная продолжительность эпизодов в сутки, мин	17,8±5,1	10,9±3,7*	18,1±6,3	18,3±7,1
-безболевые эпизоды	12,47±2,6	7,85±2,13*	12,31±2,15	11,78±2,14

-болевые эпизоды	3,72±1,13	3,81±1,05	3,94±1,13	3,67±0,94*
Глубина депрессии сегмента ST, мм	1,25±0,49	1,30±0,31	1,37±0,55	1,27±0,43

Примечание: \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$  - различия достоверны при сравнении с исходными данными.

По сравнению с исходными данными сократилось общее количество эпизодов депрессии сегмента ST на 32,48% ( $p < 0,05$ ). Кроме того, в 1-й группе отмечено достоверное сокращение суммарной продолжительности эпизодов безболевой миокардиальной ишемии на 28,7%.

Суммарная продолжительность болевых эпизодов у больных обеих групп статистически значимо не изменялась ( $p > 0,05$ ). Полученные результаты подтверждают наличие антиишемической активности ритмокор в отношении безболевой ишемии у больных стабильной стенокардией напряжения

Кроме того, в группе больных, принимавших ритмокор, достоверно снижалась и суммарная суточная продолжительность ишемии за счет продолжительности безболевых эпизодов при физической нагрузке. Во 2-й группе подобных изменений параметров СМ ЭКГ не было зарегистрировано.

В последние годы в лечении больных с ИБС все большее внимание уделяют применению препаратов метаболического действия. Они не оказывают прямого влияния на причинные факторы развития ИБС, но существенно нормализуют метаболические нарушения, как непосредственно связанные с ее патогенезом, так и вызванные сопутствующей гиперактивностью механизмов нейрогуморальной регуляции [10].

В ходе экспериментальных исследований установлено, что ритмокор в условиях ишемии стимулирует пентозофосфатный путь окисления глюкозы, способствует угнетению процессов перекисного окисления липидов и свободнорадикального окисления белков, нормализует активность основных ферментов метаболизма миокарда – лактатдегидрогеназы, креатинфосфокиназы, сукцинатдегидрогеназы, а также способствует нормализации ионного гомеостаза [7].

Известно, что магний в состоянии способствовать нормализации

внутриклеточного содержания ионов натрия, калия и кальция, что тем самым ведет к улучшению коронарного кровообращения вследствие сокращенного тонуса сосудов и уменьшения миокардального потребления кислорода, предотвращению некроза клеток и их электрической стабилизации [9,12].

Применение ритмокора увеличивает содержание ионов калия и магния внутри миоцитов, что может препятствовать перегрузке кардиомиоцитов ионизированным кальцием и свободными радикалами. Оказывая выраженное благотворное влияние на метаболические процессы, протекающие в ишемизированном миокарде, вероятно, ритмокор повышает толерантность клеток к гипоксии, улучшает сократительную функцию сердечной мышцы и уменьшает миокардиальную ишемию, предотвращает приступы стенокардии [4,7].

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что ритмокор открывает дополнительные терапевтические возможности фармакотерапии ИБС.

Благодаря оригинальному механизму действия, направленному на оптимизацию энергетического метаболизма миокарда, данный препарат целесообразно использовать в комбинированной терапии с целью потенцирования антиангинального эффекта у больных, перенесших ИМ. Кроме того, существует целый ряд клинических ситуаций, при которых ритмокору может быть отдано предпочтение в сравнении с другими метаболическими препаратами- наличие нарушений сердечного ритма, изменение уровня калия, магния, натрия в сыворотке крови, при непереносимости антиангинальных средств основных классов и при ограничениях или противопоказаниях к их назначению.