

О.С. Сычев ¹, В.А. Потабашний ², Н.Н. Середюк ³, Е.Н. Романова ¹, А.А. Бородай ¹, О.В. Срибная ¹

¹ ГУ «Национальный научный центр «Институт кардиологии имени акад. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины»

² ГУ «Днепропетровская медицинская академия МОЗ Украины»

³ ГВОУ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет»

Оценка эффективности и безопасности препарата Ритмокор у больных с нарушениями ритма сердца на фоне ишемической болезни сердца

В статье представлены результаты многоцентрового исследования по изучению инъекционной формы Ритмокора у больных ИБС с желудочковой экстрасистолией I–III класса и предсердной экстрасистолией. Исследование проводилось в трех кардиологических центрах Украины. По результатам исследования использование инъекционной формы Ритмокора в дозе 20 мл 10 % раствора на 150 мл изотонического раствора 1 раз в день в течении 10 суток позволило достоверно уменьшить количество желудочковых и предсердных экстрасистол. В комплексной терапии стенокардии добавление препарата Ритмокор к предложенной схеме позволило в полтора раза уменьшить количество приступов стенокардии, в два раза – количество использованного нитроглицерина, а также увеличить толерантность к физической нагрузке на 13,8 %.

Ключевые слова: Ритмокор, инъекционная форма, эффективность, желудочковая и предсердная экстрасистолия.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС), несмотря на последние достижения в лечении, по-прежнему снижает качество жизни больных и остается одной из основных причин смерти при сердечно-сосудистой патологии. Несмотря на внедрение в практику врача-кардиолога рекомендаций и стандартов лечения ИБС, а также широкое использование хирургических методов лечения, выживаемость больных ИБС за последние годы существенно не изменилась. Смертность вследствие заболеваний системы кровообращения в нашей стране достигает 68 %.

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-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов), является гемодинамическая разгрузка миокарда путем уменьшения частоты сердечных сокращений (ЧСС), а также пред- и постнагрузки. Соответственно, указанные антиангинальные препараты 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].

Поэтому 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 компания «ФарКоС»), является активация обмена глюкозы при ишемии, без блокады окисления жирных кислот в нормоксических условиях.

Действующим веществом препарата является пентагидроксикапроновая кислота в виде магниевой

и калиевой солей, обладающая метаболическим, мембраностабилизирующим, антиоксидантным и антиаритмическим действием [4].

Метаболическая активность препарата определяется активацией пентозофосфатного цикла (гексозо-монофосфатный шунт) – сложного ферментативного процесса прямого аэробного окисления фосфорилированной глюкозы до CO_2 и H_2O , сопровождающегося накоплением важного кофермента – восстановленного никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДС) (рисунок 1).

В ходе проведенных исследований 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].

Отечественный клинический опыт

В отделении клинической и эпидемиологической кардиологии Института геронтологии НАМН Украины проведено исследование эффективности Ритмокора у больных хронической ИБС. Объектом исследования были как женщины, так и мужчины в возрасте 60–75 лет (в среднем – $66,6 \pm 0,370$) года) с артериальной гипертензией (мягкая и умеренная) и сопутствующей стабильной стенокардией напряжения II–III ФК [25]. Верификацию артериальной гипертензии проводили в соответствии с критериями, регламентированными Ассоциацией кардиологов Украины. Диагноз ИБС устанавливали согласно критериям Канадской ассоциации кардиологов (1976) с определением четырех функциональных классов стенокардии и обосновывали с учетом характера болевого синдрома, переносимости физических нагрузок и данных инструментальных методов исследования. Все пациенты стабильно получали комбинированную гемодинамическую терапию не менее

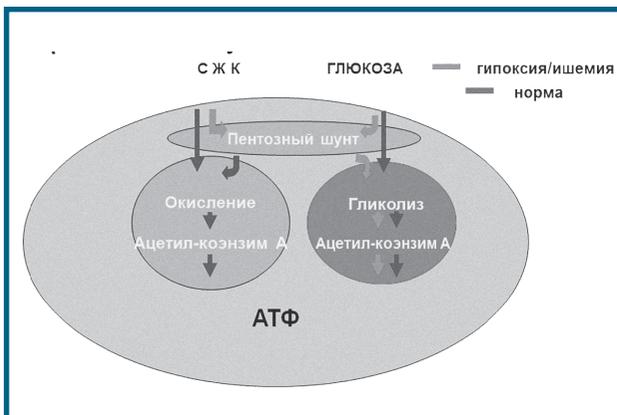


Рисунок 1. Схема работы пентозофосфатного шунта.

3 мес и достигли целевых уровней артериального давления (АД) по данным его офисного измерения. Базисную терапию подбирали индивидуально, она включала ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) – периндоприл в дозе 10 мг/сут или лизиноприл в дозе 20 мг/сут, блокаторы кальциевых каналов (БКК) – амлодипин в дозе 5 мг/сут и мочегонные – гидрохлоротиазид 12,5 мг/сут. 39 пациентов получали бета-адреноблокаторы – бисопролол в дозе 2,5–5 мг/сут. Из сопутствующих препаратов все пациенты получали ацетилсалициловую кислоту (АСК) в дозе 75–125 мг/сут и нитраты короткого действия для купирования приступов стенокардии. 44 (49 %) больных принимали статины (симвастатин). У 30 пациентов к назначенной базисной терапии добавляли Ритмокор по 2 капсулы 2 раза в день после еды в течение 3 месяца.

Скорость распространения пульсовой волны (СПВ) по сосудам эластического (Сэ) и мышечного типа (См) определяли сфигмографическим методом, функцию эндотелия (ФЭ) – ультразвуковым методом на основании измерения реакции плечевой артерии, уровень стабильных метаболитов азота оксида (NO_2 и NO_3) в крови – спектрофотометрическим методом.

После терапии в течение 3 месяцев отмечено уменьшение СПВ по сосудам мышечного типа на 4,8 %. Регистрировали снижение СПВ по *a. Radialis* на $(0,5 \pm 0,2)$ м/с ($p < 0,05$) и модуля упругости E_m – на $(0,4 \pm 0,2)$ дин/см² ($p < 0,05$). Также при приеме Ритмокора наблюдали достоверное снижение модуля упругости E_a на $(0,72 \pm 0,3)$ дин/см², что, возможно, отражает тенденцию к улучшению состояния и снижению тонуса артерий эластического типа. Наличие подобных тенденций не исключает того факта, что для Ритмокора необходим был более длительный период приема для реализации положительных эффектов либо более высокие дозы препарата. Эндотелийзависимая вазодилатация после лечения увеличилась недостоверно – на $(1,43 \pm 1,4)$ %. После лечения отмечалось достоверное увеличение уровней стабильных метаболитов NO – на $(0,84 \pm 0,3)$ мкмоль/л. Изменения уровня активных метаболитов у пациентов, получающих дополнительную метаболическую терапию, по-видимому, тесно связано с улучшением сосудодвигательной функции эндотелия и уменьшением СПВ.

Таким образом, результаты исследования показали, что дополнительная метаболическая терапия Ритмокором оказывает положительное воздействие на упруго-вязкие характеристики артерий, в большей степени влияя на изменение тонуса сосудов мышечного типа.

На наш взгляд, представляют интерес результаты изучения антиангинальной эффективности Ритмо-

кора у больных с ИБС на основании результатов велоэргометрии [15].

Обследованы 13 больных пожилого возраста (60–74 года) с ишемической болезнью сердца, стабильной стенокардией напряжения I и II функционального класса. Диагноз ИБС подтвержден на основании выявления общепринятых электрокардиографических и (или) клинических критериев ишемии миокарда во время выполнения физической нагрузки на велоэргометре (горизонтальная депрессия сегмента ST более 1 мм, приступ стенокардии или их сочетание) [2].

Обследованные не имели хронических заболеваний дыхательной, нервной и эндокринной системы, патологии почек и печени. Уровень артериального давления в состоянии покоя у них не превышал 160/90 мм рт. ст.

Пациенты в течение 3 недель до включения в исследование и в период исследования получали базисную терапию – ацетилсалициловую кислоту (100–125 мг/сут), нитропрепарат (кордикет-ретард или нитросорбид), ингибитор АПФ (каптоприл 25–50 мг/сут или эналаприл 5–10 мг/сут), нитроглицерин по необходимости. Часть больных (6 пациентов) получали метопролол (50 мг/сут). В течение 10 суток применяли препарат Ритмокор в дозе 10 мл 10 % раствора, который вводили внутривенно медленно в течение 10 минут.

Под влиянием лечения Ритмокором отмечено уменьшение частоты, интенсивности и продолжительности приступов боли или дискомфорта в области сердца при физических нагрузках: средняя продолжительность болевого эпизода до лечения составляла (2,4±0,5) мин, после лечения – (1,1±0,3) мин. Количество эпизодов боли или дискомфорта уменьшилась под влиянием лечения от 1,4±0,2 до 0,6±0,1 в сутки, количество принятых за сутки таблеток нитроглицерина – от 0,4±0,1 до 0,2±0,1. Мощность пороговой физической нагрузки после лечения повысилась на (8,1±3,9) Вт ($p<0,05$). Повышение толерантности к физической нагрузке под влиянием Ритмокора у больных с ИБС, по-видимому, обусловлено экономизирующим влиянием препарата на метаболизм кардиомиоцитов в условиях их недостаточного снабжения кислородом. Во-первых, это подтверждает тенденция к уменьшению величины двойного произведения, которая отражает снижение потребления кислорода миокардом. Во-вторых, у получавших Ритмокор больных достоверно снижается уровень общего потребления кислорода организмом при выполнении дозированных нагрузок различной интенсивности (при мощности 40 Вт – на (0,06±0,02) л/мин, $p<0,05$). В-третьих, о более эффективном использовании кислорода свидетельствуют меньшие значения показателей кис-

лородного долга (на (0,07±0,03) л, $p<0,05$) и кислородной стоимости работы (на (0,26±0,11) л, $p<0,05$) при дозированной нагрузке 25 Вт. Более эффективный метаболизм кардиомиоцитов способствует менее быстрому расходованию их функционального резерва при физической нагрузке, что, в конечном счете, приводит к повышению мощности пороговой нагрузки у больных ИБС.

Профессор В.И. Волков и соавторы [8] изучали влияние курсовой (30 дней) терапии ритмокором на клинко-гемодинамический статус, а также на толерантность к физической нагрузке и качество жизни у пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ).

Было обследовано 29 пациентов мужского пола в возрасте (52,9±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 (НУНА).

Из исследования исключили больных 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 атриовентрикулярной блокадой II–III степени, полной блокадой ветвей пучка Гиса, мерцательной аритмией, желудочковой экстрасистолией III–V градаций по Lown, а также пациентов с пороками сердца, идиопатическими кардиомиопатиями, миокардитами. Все обследованные принимали в дополнение к базовой медикаментозной терапии (β -адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, дезагреганты) препарат Ритмокор по 2 капсулы 3 раза в день. Для купирования приступов стенокардии пациенты использовали нитроглицерин. В результате месячной курсовой терапии более выраженное улучшение клинической картины отмечено у пациентов, принимающих Ритмокор: уменьшилась частота приступов стенокардии в неделю на 36,5 % (с 13,1±2,8 до 5,3±0,9; $p<0,05$); потребность в нитроглицерине сократилась на 77,1 % (с 13,1±2,7 табл./нед до 3,0±0,8 табл./нед; $p<0,05$). Результаты теста с 6-минутной ходьбой свидетельствуют о достоверном увеличении толерантности к физической нагрузке на фоне приема Ритмокора: показатели теста увеличились на 12,4 % (дистанция увеличилась с (273,4±8,2) до (307,2±7,4) м, $p<0,05$). Этому соответствовало улучшение качества жизни на 28,2 % ($p<0,001$; с 22±0,9 баллов до 15,8±0,7 баллов). После лечения отмечено достоверное улучшение основных показателей систолической функции миокарда: уменьшение показателей КСО на 7,7 %, КДО – на 5,8 % и повышение ФВ на 5,2 %. Значимого влияния терапии ритмокором на гемодинамические показатели (уровень ЧСС и АД, регистрируемых в покое) не на-

блюдалось ($p > 0,05$). В то же время, применение Ритмогора оказало благоприятное влияние на ряд параметров мониторинга ЭКГ, характеризующих миокардиальную ишемию. По сравнению с исходными данными сократилось общее количество эпизодов депрессии сегмента ST на 32,48 % ($p < 0,05$), и отмечено достоверное сокращение суммарной продолжительности эпизодов безболевого миокардиальной ишемии на 28,7 %, что подтверждает наличие антиишемической активности Ритмогора в отношении безболевого ишемии миокарда.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что Ритмогор 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 Ритмогору 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 либо ограничениях или противопоказаниях к их назначению.

Резюмируя накопленный отечественный клинический опыт, у больных со стабильными формами ИБС в дополнение к базовой терапии, которая используется в Украине согласно стандартам ведения таких пациентов, можно дополнительно использовать такую схему:

Ритмогор по 10 мл 10 % раствора внутривенно 10 дней, далее по 2 капсулы 3 раза в день в течении 3 месяцев.

Нарушения ритма сердца остаются серьезной проблемой в современной кардиологии. Это связано с распространенностью ИБС, артериальной гипертензии, врожденных и приобретенных пороков сердца, осложнением которых является аритмия. По данным ВОЗ, у каждого третьего кардиологического больного обнаруживают аритмию сердца.

С нарушениями ритма сердца тесно связана проблема внезапной сердечной смерти (ВСС). Распространенность ВСС в различных странах составляет более чем 1 случай на 1000 населения в год. Среди причин: желудочковая аритмия – 83 % случаев, брадиаритмия – 17 %.

Основными причинами возникновения аритмий, чаще желудочковой экстрасистолии (ЖЭ), являются хроническая ИБС, постинфарктный кардиосклероз, гипертрофия миокарда (обусловленная артериальной гипертензией, пороками аортального клапана

и др.), воспалительные заболевания миокарда, кардиомиопатии (дилатационная, гипертрофическая, аритмогенная дисплазия миокарда правого желудочка и др.), инфильтративные заболевания миокарда. Характер клинической симптоматики ЖЭ, а также ее значение для прогноза здоровья и жизни пациентов зависят от форм проявления самой экстрасистолии, но в еще большей степени – от основного заболевания, являющегося причиной ее возникновения и его течения.

Так, у пациента с рубцовыми изменениями миокарда после инфаркта, имеющего по данным ХМ ЭКГ лишь 10 одиночных ЖЭ за 1 ч, риск развития опасных для жизни желудочковых нарушений ритма сердца в 4 раза выше, чем у здорового человека. Если у больного с тем же диагнозом и таким же количеством желудочковых экстрасистол имеется резкое нарушение сократительной функции миокарда в виде снижения общей фракции выброса левого желудочка до уровня 40 % и ниже, то степень этого риска возрастает еще в 4 раза. Если при этом ХМ ЭКГ выявляет большее общее количество ЖЭ, наличие парных, политопных экстрасистол с различными интервалами сцепления, включая R/T, угроза развития желудочковой тахикардии или фибрилляции желудочков становится еще более значительной. Вот почему оценка тяжести клинического состояния и определение прогноза в отношении жизни у больных с желудочковой аритмией обязательно должно включать в себя как анализ проявлений желудочковой эктопической активности, так и объективную оценку характера основной сердечной патологии.

Широкая распространенность нарушений ритма сердца, в частности ЖЭ, негативное эмоциональное окрашивание возникающих при этом субъективных ощущений у пациентов, вплоть до панического страха, с одной стороны, и известные данные о проаритмогенных свойствах антиаритмических препаратов, смещающих баланс преимущества/вреда в пользу негативной стороны, с другой стороны, составляют суть дилеммы ведения этой категории больных. В пожилом возрасте распространенность нарушений ритма сердца возрастает: в основе этого процесса лежит совокупность структурно-функциональных, метаболических, электролитных, электрофизиологических других изменений в миокарде, обусловленных как возрастными изменениями сердца и его регуляции, так и патологическими сдвигами, присущими таким широко распространенным видам возраст-зависимой патологии, как ИБС и артериальная гипертензия. Так, при ИБС ЖЭ – наиболее часто встречающаяся аритмия (по данным суточного мониторинга ЭКГ 85 % больных ИБС имеют такие нарушения ритма, как желудочковые аритмии). Достаточно строгие показания к назначению

собственно антиаритмических средств для купирования ЖЭ диктуется как недостаточно высокой их эффективностью, так и существенным риском осложнений, в частности снижения сократительной способности миокарда.

Традиционные антиаритмические препараты, применяемые для лечения ЖЭ, у больных ИБС лишь в 58,5 % случаев позволяют купировать аритмию. В то же время, в процессе терапии в 5–30 % случаев возникают различные побочные эффекты (кардиальные и некардиальные). Лечение желудочковой экстрасистолии высоких градаций по Lown у больных ИБС предполагает назначение антиаритмических препаратов. Наряду с этим, существенное значение имеет нормализация обменных процессов в миокарде. Считается, что точкой приложения препаратов метаболического действия являются биохимические реакции внутри митохондрий [3, 20]. Это обусловило актуальность изучения антиаритмической активности препарата Ритмокор® у больных ИБС старших возрастов. В последние годы возрос интерес к роли магния в генезе нарушений ритма сердца. С гипомagneмией некоторые авторы связывают увеличение показателя интервала Q-T, который рассматривается как один из важнейших предикторов возникновения желудочковых нарушений ритма сердца [26]. Недостаток магния резко повышает риск инсульта и инфаркта миокарда. Дефицит этого иона может сопровождаться гиперагрегацией тромбоцитов и приводить к развитию сосудистой патологии [7], так как магний снижает агрегацию тромбоцитов и подавляет другие кальций-зависимые реакции в каскадах коагуляции крови. Магний стимулирует синтез паратгормона, является естественным гиполлипидемическим агентом за счет повышения синтеза в крови липопротеидов высокой плотности, стимулирует секрецию инсулина и повышает чувствительность рецепторов к нему.

В ходе экспериментальных исследований установлено, что препарат в условиях ишемии проявляет выраженное антиоксидантное действие, нормализует активность основных ферментов метаболизма миокарда – лактатдегидрогеназы, креатинфосфокиназы, сукцинатдегидрогеназы, при этом наблюдается повышение количества АТФ и креатинфосфата. Благоприятное влияние на метаболизм обусловлено повышением активности окислительно-восстановительных ферментов, в частности Na^+/K^+ -АТФазы [17], что, в свою очередь, способствует повышению стабильности электрофизиологических свойств кардиомиоцитов.

В условиях ишемии и гипоксии Ритмокор угнетает интенсивность реакций свободнорадикального окисления липидов и белков, ограничивает сниже-

ние активности супероксиддисмутазы, уменьшает содержание молочной кислоты в кардиомиоцитах [17]. При экспериментальном моделировании нарушений сердечного ритма антиаритмический эффект Ритмокора сопоставим с эффектами аспарагината калия-магния, а при строфантиновой и строфантинкофеиновой аритмии – превосходит эти препараты [14].

Таким образом, Ритмокор может выступать в роли своеобразного метаболического регулятора биохимических процессов в миокарде, что оказывает мембраностабилизирующее, антиаритмическое действие, а также обладает антиоксидантным эффектом [14].

Представленные результаты экспериментальных исследований послужили основанием для изучения эффективности Ритмокора у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями – ИБС и ее осложнениями (экстрасистолическая аритмия).

В исследовании, проведенном профессором Л.М. Еной и соавторами [11], приняли участие 50 пациентов (27 мужчин и 23 женщины), средний возраст – $(59,6 \pm 3,9)$ года, с диагнозом ИБС: стабильная стенокардия напряжения I–II ФК, желудочковая экстрасистолия I–III градации согласно классификации, предложенной Myerburg (2001). Диагноз ИБС верифицировали согласно рекомендациям Ассоциации кардиологов Украины (2002) с реализацией комплекса клинико-инструментальных методов обследования. Сопутствующая артериальная гипертензия отмечена у 33 пациентов. Ритмокор® в дозе 2 капсулы 3 раза в день на протяжении 21 сут назначали на фоне стабильной базисной терапии: ежедневно АСК в дозе 100–325 мг/сут и ситуационно нитроглицерин для купирования приступов стенокардии. 33 пациента дополнительно, не менее 2 недель до начала исследования, принимали тиазидные диуретики и/или ингибиторы АПФ, для коррекции АД. На фоне лечения Ритмокором отмечалось субъективное уменьшение выраженности перебоев в работе сердца на 55,5 % ($p < 0,05$) в покое и на 31,1 % ($p < 0,05$) при физической нагрузке, улучшение общего состояния больных: уменьшение общей слабости, беспокойства, улучшение физической работоспособности. Терапия Ритмокором приводила к снижению потребности в нитроглицерине на 12,8 % ($p < 0,05$) и уменьшению приступов стенокардии в сутки на 6,8 %. Достоверное уменьшение частоты регистрации ЖЭ на фоне терапии Ритмокором® отмечали при всех (I, II и III) градациях – соответственно на 40,1; 32,8 и 27,5 %. Следует отметить, что в абсолютных величинах антиаритмическая эффективность Ритмокора® проявлялась наиболее выражено при высоких степенях градаций ЖЭ. Об этом свиде-

тельствовало уменьшение количества регистрируемых ЖЭ при I, II и III градациях соответственно на $6,9 \pm 2,8$, $55,7 \pm 7,2$ и $132,0 \pm 23,2$. Имеющаяся прямая зависимость между исходным количеством ЖЭ и их уменьшением под влиянием лечения ($r=0,42$, $p<0,05$) указывает на повышение эффективности антиаритмической эффективности Ритмокор[®] с увеличением уровня градации ЖЭ по Myerburg. Это может быть обусловлено тем, что прогностически более тяжелые желудочковые аритмии возникают при более выраженных метаболических нарушениях в миокарде желудочков. О положительном влиянии препарата Ритмокор[®] на энергетический метаболизм миокарда свидетельствуют данные динамики параметров стандартной ЭКГ. В частности, на фоне отсутствия сдвигов со стороны сегмента отмечено достоверное увеличение суммарной амплитуды зубца T. При проведении суточного мониторинга ЭКГ по Холтеру отмечалось достоверное уменьшение общего количества ЖЭ. У 32 (64 %) больных выявлено уменьшение количества ЖЭ после трех недель терапии не менее чем на 50 %. Следует отметить, что антиаритмическая эффективность Ритмокора имела прямую корреляцию с градацией ЖЭ по Myerburg: чем выше градация ЖЭ, тем препарат эффективнее влияет на желудочковое нарушение ритма. Авторы объясняют это тем, что прогностически более тяжелые желудочковые аритмии возникают при более выраженных метаболических нарушениях в миокарде желудочков и прием Ритмокора приводит к значительному улучшению обменных процессов в сердце именно у данного контингента пациентов. Авторы полагают, что антиаритмическая активность Ритмокор[®] у больных ИБС, осложненной ЖЭ, является результирующей многочисленных положительных эффектов как собственно пентаоксикапроновой кислоты, так и солей калия и магния. В заключение, следует отметить, что к числу положительных характеристик препарата относится его безопасность, о которой судили не только по результатам клинических и инструментальных исследований, но и по данным лабораторного контроля за параметрами периферической крови и мочи. Благодаря указанным свойствам, а также содержанию ионов калия и магния, препарат проявляет антиаритмическое действие.

Публикуем результаты многоцентрового рандомизированного контролируемого открытого проспективного исследования по оценке клинической эффективности и безопасности инъекционной формы препарата Ритмокор у пациентов с нарушениями ритма на фоне ИБС, которое проводили в Украине в период с января 2017 по апрель 2018 года.

Исследование проходило по единому протоколу в таких центрах: координирующий центр – отдел аритмий сердца ГУ «ННЦ «Институт кардиологии имени акад. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины» под руководством профессора О.С. Сычева, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины» под руководством профессора В.А. Потабашного и ГВОУ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет» МЗ Украины под руководством профессора Н.Н. Середука.

Задачи исследования

- Оценка антиишемической эффективности препарата Ритмокор у пациентов с нарушениями ритма на фоне ИБС.
- Оценка антиаритмической эффективности препарата Ритмокор у пациентов с плохой субъективной переносимостью аритмии в виде желудочковой экстрасистолии низких градаций, предсердной экстрасистолии, а также с групповой предсердной экстрасистолией на фоне ИБС.
- Оценка переносимости, побочных эффектов и частоты отмены препарата.

В исследование включали пациентов с ИБС в возрасте 45–75 лет, которые подписали информированное согласие.

Критерии исключения

1. Острый коронарный синдром.
2. Инфаркт миокарда в течение последних 3 месяцев.
3. Инфаркт миокарда с зубцом Q в анамнезе.
4. ТЭЛА.
5. АВ-блокада II и III степени при отсутствии кардиостимулятора.
6. Выраженная гипертрофия ЛЖ (толщина одной из стенок ≥ 14 мм).
7. Кардиопатии (ГКМП, ДКМП).
8. Врожденные и ревматические пороки сердца.
9. Протезированные клапаны сердца.
10. Тяжелая симптоматическая синусовая брадикардия (частота сердечных сокращений < 50 уд/мин).
11. Неконтролируемая хроническая сердечная недостаточность, застойная сердечная недостаточность.
12. Фракция выброса левого желудочка < 45 %.
13. Синдром слабости синусового узла.
14. Артериальная гипотензия (систолическое артериальное давление < 90 мм рт. ст.).
15. Гипокалиемия, гиперкалиемия.
16. Миастения гравис.
17. Тяжелая печеночная недостаточность (АЛТ, АСТ ЩФ ≥ 3 раза выше верхней границы нормы,

общий билирубин ≥ 2 раз выше верхней границы нормы).

18. Выраженное нарушение функции почек (СiCr < 30 мл/мин).

19. Беременность и кормление грудью.

20. Тиреотоксикоз.

После оценки критериев включения и исключения, больным проводили парные исследования до назначения препарата, на фоне лечения Ритмокором – внутривенно.

Оценивали влияние Ритмогора на аритмию и на ишемию миокарда. Протокол подразумевал 3 этапа: первый – оценка критериев включения в исследование. На этом этапе пациентам проводили сбор анамнеза, клиническое обследование, ЭКГ в покое с интервалографией, измерение АД, биохимическое исследование крови, общий анализ крови, ХМ-ЭКГ, тредмил-тест и ЭхоКГ.

На втором этапе исследования назначали Ритмокор внутривенно капельно в дозе 20 мл 10 % раствора на 150 мл изотонического раствора 1 раз в день в течении 10 дней.

На третьем этапе исследования повторяли все процедуры первого этапа.

В исследовании приняли участие 147 пациентов (100 мужчин и 47 женщин), средний возраст (69,6 \pm 2,9) года, 72 % пациентов имели сопутствующую гипертоническую болезнь, 27 % – сахарный диабет, у 63 % больных зарегистрирована СН I ст., у остальных 37 % – II ст. Диагноз ИБС верифицировали согласно Стандартам диагностики и лечения ИБС, принятым в Украине. Инфаркта миокарда в анамнезе у обследованных больных не было. Стабильную стенокардию напряжения I–II ФК регистрировали у 58 % больных. У всех пациентов, включенных в протокол исследования, выявлена ЖЭ I–III классов и предсердная экстрасистолия. Желудочковая экстрасистолия I–III градации по классификации Myerburg (2001) подразумевает, что к ЖЭ I класса относят редкие одиночные мономорфные экстрасистолы (менее 1 в час), II – нечастые одиночные (1–9 в час) и III – умеренно частые ЖЭ (от 10 до 30 в час).

Влияние препарата на субъективное состояние больных ИБС оценивали по следующим показателям: боль или количество приступов стенокардии (в сутки), интенсивность болевых ощущений во время приступа стенокардии (таблеток нитроглицерина (в сутки), ощущение перебоев в сердечной деятельности (в баллах) – в покое и при умеренных физических нагрузках (в баллах), утомляемость или слабость при обычных нагрузках, работоспособность (в баллах). Показатели, выражаемые в баллах, оценивались по следующей шкале: 0 – отсутствие таковых, 1 – слабая выраженность, 2 – умеренная

выраженность, 3 – значительная выраженность. В процессе лечения ежедневно измеряли АД, ЧСС.

Оценка эффективности и переносимости так же были одними из задач протокола исследования. Критериями высокой эффективности является снижение количества экстрасистол более чем на 75 % от исходного (по данным суточного мониторирования ЭКГ) при положительной динамике субъективных симптомов; умеренной эффективности – уменьшение количества экстрасистол на 30–50 % при положительной динамике субъективных симптомов; отсутствие эффекта – уменьшение количества экстрасистол менее чем на 25 % и отсутствие субъективных симптомов. Ежедневно опрашивали больных в отношении возможного появления таких побочных явлений, как общая слабость, тошнота, рвота, неустойчивый стул, запор, боль в животе, головокружение, головная боль, боль в области сердца, жар, боль по ходу вены при введении препарата и др. Выраженность побочных явлений определяли в баллах (0 – отсутствие таковых, 1 – слабая выраженность, 2 – умеренная выраженность, 3 – значительная выраженность). Переносимость Ритмогора® как неудовлетворительную оценивали на основании субъективных ощущений, сообщаемых пациентом.

Выявленную предсердную экстрасистолию 88 % пациентов ощущали достаточно выразительно, она снижала работоспособность и нарушала сон, у 79 % пациентов она имела характер групповой, парной. Нами выявлено достоверное снижение количества предсердных и желудочковых экстрасистол в процессе курсового внутривенного введения Ритмогора у обследованных больных (рисунк 2).

При проведении ХМ ЭКГ мы получили такие данные. Количество больных, у которых выявлено уменьшение числа ЖЭ после 10 дней инъекционной терапии Ритмокором более чем на 75 % от исходного, составило 67 % пациентов (эффективность расценивается как высокая). У 19 % пациентов на фоне терапии уменьшилось количество ЖЭ в диапазоне 50–74 %, эффективность расценивается как хорошая. И только у 14 % больных не было хорошей и высокой эффективности лечения аритмий. Та же тенденция была характерна для предсердной экстрасистолии.

Оценивали ишемические проявления по количеству приступов стенокардии и количеству принятых таблеток нитроглицерина (субъективная оценка) (таблица 1), а также методом ХМ ЭКГ (объективная оценка) (таблица 2).

Этот факт также нашел отражение в результатах теста толерантности к физической нагрузке: увеличение на 13,8 % мощности выполненной нагрузки ($p < 0,05$).

Таблиця 1

Динамика клинических симптомов у больных при приеме препарата Ритмокор®

Клинические признаки	До лечения	После лечения
Количество приступов стенокардии в сутки	5,4±0,2	3,7±0,4*
Количество потребляемого нитроглицерина, в таблетках, принятых за сутки	4,6±0,3	2,6±0,2*

* – p<0,05.

Таблиця 2

Выявляемость эпизодов ишемии миокарда по данным ХМ ЭКГ у обследованных больных

Показатель	Исходно	10 дней
Общее количество эпизодов ишемии в сутки	4,98±0,87	2,4±0,6*
– безболевых	3,24±0,69	1,73±0,7*
– болевых	1,61±0,31	1,24±0,42
Суммарная продолжительность эпизодов в сутки, мин	11,8±5,1	7,9±3,7*
– безболевые эпизоды	9,47±2,6	5,05±2,13*
– болевые эпизоды	3,12±1,13	2,11±0,95
Глубина депрессии сегмента ST, мм	1,27±0,49	1,30±0,33

* – p<0,05.

Принимая во внимание профиль пациентов, авторами многоцентрового исследования предложена следующая схема приема препарата Ритмокор: внутривенно капельно в дозе 20 мл 10% раствора на 150 мл изотонического раствора №10.

Исследовали также побочные эффекты препарата. Следует отметить, что препарат переносился хорошо и побочных эффектов выявлено не было.

Выводы

1. По результатам многоцентрового исследования у пациентов ИБС с желудочковой экстрасистолью I–III класса и предсердной экстрасистолью

(парной, групповой) использование инъекционной формы Ритмокора в дозе 20 мл 10% раствора на 150 мл изотонического раствора 1 раз в день в течении 10 суток позволило достоверно уменьшить количество желудочковых и предсердных экстрасистол.

2. В комплексной терапии стенокардии добавление препарата Ритмокор в предложенной схеме позволило в полтора раза уменьшить количество приступов стенокардии, в два раза – количество использованного нитроглицерина, а так же увеличить толерантность к физической нагрузке на 13,8%.

3. Побочных эффектов при применении препарата не выявлено.

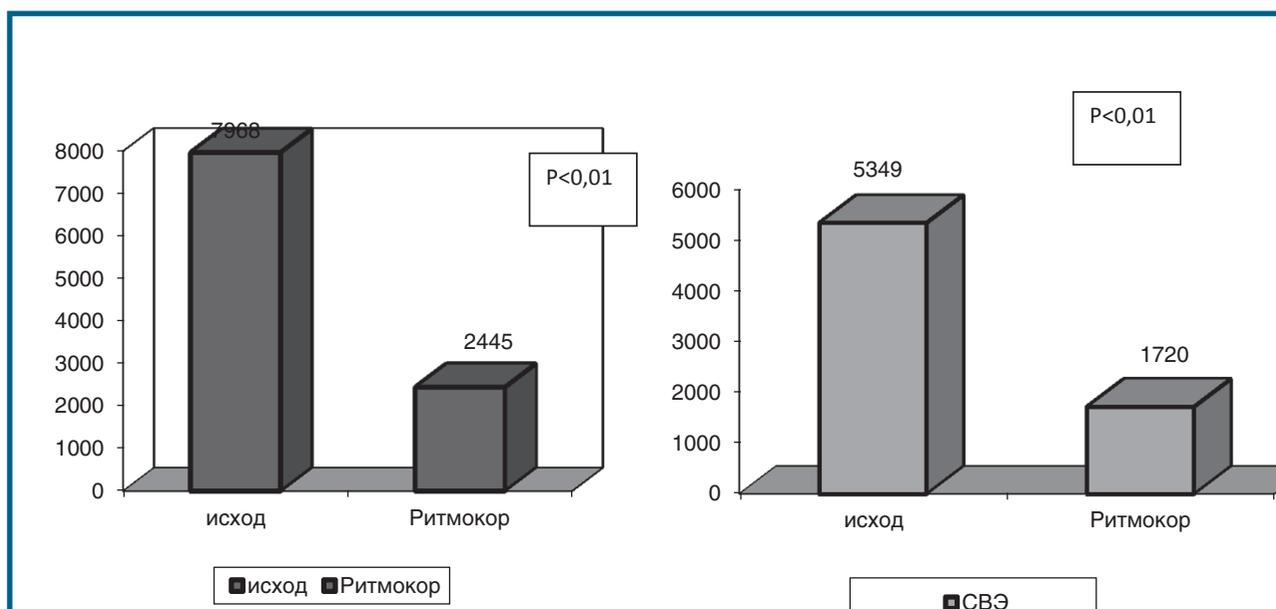


Рисунок 2. Достоверное уменьшение суточного количества ЖЗ и СВЭ под влиянием курсового лечения Ритмокором.