

# Эффективность и безопасность РИТМОКОРА® у пожилых больных с ишемической болезнью сердца и экстрасистолической аритмией

О.В. Коркушко, В.Б. Шатило, Э.О. Асанов, О.Б. Тарасенко, И.И. Дмитриева

Институт геронтологии АМН Украины, 04114, Киев-114, ул. Вышгородская 67

Экстрасистолическая аритмия (ЭА) является распространенным нарушением сердечного ритма, особенно у больных пожилого и старческого возраста [1,2,6]. Наиболее часто ЭА у них обусловлена ишемической болезнью сердца.

Лечение ЭА у больных ИБС предполагает назначение антиангинальных и антиаритмических препаратов (бета-адреноблокаторов, блокаторов медленных кальциевых каналов, нитратов, амиодарона, антиаритмических препаратов 1-го класса), ингибиторов АПФ [2-6]. Наряду с этим, существенно значение имеет нормализация обменных процессов в миокарде [1,3,4,7].

К числу новых фармакологических средств метаболической группы, проявляющих кардиопротекторное и антиаритмическое действие [10,11], относится оригинальный комбинированный препарат Ритмокор®, действующим веществом которого является пентагидроксикапроновая (глюконовая) кислота в виде магниевой и калиевой солей.

Глюконовая кислота и ее соли обладают свойством нормализовать нарушенный баланс калия и натрия в миокарде при коронарной недостаточности (повышается содержание калия и снижается содержание натрия), что обуславливает антиаритмическое действие в условиях экспериментального моделирования ишемии сердца [8].

По результатам экспериментальных исследований, Ритмокор® улучшает клеточный метаболизм, оказывает мембраностабилизирующее, антиаритмическое и антиоксидантное действие [9].

Благоприятное влияние на метаболизм обусловлено повышением активности окислительно-восстановительных ферментов, в частности  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФ-азы [10], 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 снижение активности супероксиддисмутазы, уменьшает содержание молочной кислоты в кардиомиоцитах [10,11].

При экспериментальном моделировании нарушений сердечного ритма антиаритмический эффект Ритмоко́ра® сопоставим с эффектами амиодарона [9-11].

Опыт клинического применения препарата до последнего времени ограничивался исследованием антиаритмической эффективности и переносимости капсулированной формы препарата.

Целью данного исследования явилась оценка эффективности и безопасности курсового внутривенного введения Ритмоко́ра® у пожилых больных с ИБС и экстрасистолической аритмией.

Контингент и методы исследования.

Контингент. В исследовании приняли участие 80 больных (возраст 50-74 лет) с ишемической болезнью сердца, стабильной стенокардией напряжения 1-2 функционального класса и нарушением сердечного ритма по типу экстрасистолической аритмии. Все больные были ознакомлены с информацией об исследовании и подписали форму информированного согласия.

В исследование не включали пациентов с атрио-вентрикулярными блокадами 2-3-й степени, сердечной недостаточностью 2-3 стадии, желудочковой экстрасистолической аритмией 4-5 градаций, артериальным давлением в состоянии покоя выше 170/110 мм рт.ст, хронической

почечной и печеночной недостаточностью, с другими сопутствующими декомпенсированными заболеваниями или острыми состояниями, наличие которых способно существенно повлиять на результаты исследования.

Лечение. Больным контрольной (30 пациентов) и основной (50 пациентов) назначалась по возможности идентичная сопутствующая терапия. Они получали витамины, сублингвально нитроглицерин (при необходимости), профилактические дозы аспирина (100-125 мг/сут), массаж, физиотерапевтические методы лечения, а также препараты, которые постоянно использовались для лечения сопутствующих заболеваний в фиксированной дозе.

При проведении исследования не назначались другие препараты калия и магния, сердечные гликозиды, фуросемид, гипотиазид в дозе более 12,5 мг/сут, верошпирон, антиаритмические средства и метаболические препараты с потенциальным антиаритмическим действием (рибоксин, предуктал, милдронат и др.), ингибиторы АПФ.

Методы. Клиническое обследование больных включало оценку субъективных симптомов заболевания до лечения и на 3-и, 7-е и 10-е сутки введения Ритмокора®.

Влияние препарата на субъективное состояние больных ИБС оценивали по следующим показателям: боль или дискомфорт в области сердца, количество приступов стенокардии (в сутки), интенсивность болевых ощущений во время приступа стенокардии (в баллах), количество принятых таблеток нитроглицерина (в сутки), ощущение перебоев в сердечной деятельности (в баллах) - в покое и при умеренных нагрузках, ощущение сердцебиения (в баллах) – в покое и при умеренных нагрузках, утомляемость или слабость при обычных нагрузках (в баллах), снижение физической работоспособности ( в баллах). Показатели, выражаемые в баллах, оценивались по следующей шкале: 0 – отсутствие признака, 1 – минимальная выраженность, 2 – слабая выраженность, 3 – умеренная выраженность, 4 – значительная выраженность.

В процессе лечения ежедневно измеряли АД, ЧСС и количество экстрасистол в состоянии покоя (лежа) в течение пяти минут после внутривенного введения Ритмокор®а.

До и после курсового введения Ритмокор®а регистрировали ЭКГ в покое (12 отведений) и проводили суточное мониторирование R-R-интервалов по Холтеру (система «Diacard», “Сольвейг”, Украина). Определяли абсолютное количество экстрасистол за сутки и процент экстрасистол от всех RR интервалов.

Лабораторное обследование включало общий анализ крови (эритроциты, гемоглобин, лейкоциты, СОЭ, протромбиновый индекс), общий анализ мочи (рН, удельный вес, белок, сахар, эпителиальные клетки, лейкоциты, эритроциты, цилиндры), биохимическое исследование сыворотки крови (АЛТ, АСТ, билирубин, креатинин, глюкоза, калий).

Оценка эффективности и переносимости. Эффективность Ритмокора® оценивали на основании основного (уменьшение количества экстрасистол) и второстепенного критериев (уменьшение выраженности субъективных симптомов). Критериями высокой эффективности были: уменьшение количества экстрасистол более чем на 50 % (по данным суточного мониторирования RR интервалов) при положительной динамике четырех и более субъективных симптомов; умеренной эффективности - уменьшение количества экстрасистол на 25-49 % при положительной динамике менее четырех субъективных симптомов; отсутствие эффекта - уменьшение количества экстрасистол менее чем на 25 % и отсутствие положительной динамики субъективных симптомов.

Ежедневно опрашивали больных в отношении возможного появления таких побочных явлений как: общая слабость, понижение или повышение АД, тошнота, рвота, неустойчивый стул, запор, боль в животе, головокружение, головная боль, боль в области сердца, сонливость, беспокойство, чувство жара, боль по ходу вены при введении препарата и др. Выраженность побочных явлений определяли в баллах (1 – минимальная выраженность, 2 – слабая выраженность, 3 – умеренная выраженность, 4 – значительная выраженность). Переносимость Ритмокора® (хорошая,

удовлетворительная, неудовлетворительная) оценивали на основании субъективных ощущений, сообщаемых пациентом, и динамики лабораторных показателей.

Полученные данные обработаны методами вариационной статистики с помощью компьютерной программы «Statistica 5.0 for Windows». Рассчитывались средние арифметические величины показателей, их ошибки и достоверность различий средних величин в разных группах с использованием критерия t Стьюдента.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Типичными жалобами обследованных были ощущения боли или дискомфорта в области сердца, появляющиеся при физических нагрузках и исчезающие вскоре после остановки, ощущение перебоев в сердечной деятельности в состоянии покоя или при умеренных нагрузках, ощущение сердцебиения при физических нагрузках, снижение физической работоспособности, утомляемость и общая слабость.

Количественные характеристики стенокардии (число приступов за сутки, продолжительность приступа), количественные параметры экстрасистолии, показатели артериального давления и частоты сердечных сокращений существенно не отличались между группами обследованных до лечения (табл. 1).

Таблица 1 – Характеристика исходного состояния больных ИБС

Показатели	контрольная	Основная Ритмокор® 10 мл/сут
Возраст, годы	67±2	65±3
Боль или дискомфорт в области сердца при физической нагрузке, % больных	100	100
Количество приступов боли (дискомфорта)/сут	1,6±0,4	1,7±0,3
Продолжительность приступа, мин	4,8±0,5	4,9±0,6
Ощущение перебоев в сердечной деятельности в покое, % больных	55	64
Ощущение перебоев в сердечной деятельности при умеренных нагрузках, % больных	82	82
Систолическое АД, мм рт.ст.	148±4	146±5
Диастолическое АД, мм рт.ст.	85±2	82±2
ЧСС, мин <sup>-1</sup>	75±3	73±2
Количество экстрасистол за минуту (в покое)	4,1±0,6	4,7±0,5
Количество экстрасистол за сутки	2249±221	2698±247

Процент экстрасистол от всех RR интервалов за сутки	2,2±0,3	3,1±0,4
---	---------	---------

Различия между группами недостоверны.

Эффективность Ритмокор®. Под влиянием лечения больные отмечали уменьшение частоты, интенсивности и продолжительности приступов боли и дискомфорта в области сердца при физических нагрузках, ощущения перебоев в сердечной деятельности в покое и при умеренных нагрузках, ощущения сердцебиения при нагрузках. Наряду с этим уменьшилась утомляемость и повысилась физическая работоспособность (табл. 2).

У больных основной группы (Ритмокор® на фоне базовой терапии) средняя продолжительность болевого эпизода до лечения составляла (2,39±0,46) мин, после лечения - (1,05±0,26) мин. Количество эпизодов боли или дискомфорта уменьшилась под влиянием лечения от (1,36±0,21)/сут до (0,64±0,14)/сут, количество принятых за сутки таблеток нитроглицерина – от (0,42±0,12) до (0,23±0,07). Большинство больных опытной группы отмечали уменьшение ощущения перебоев в сердечной деятельности в покое (70 %) и при умеренных физических нагрузках (84 %), повышение физической работоспособности (70 %) и уменьшение утомляемости при выполнении обычных физических нагрузок (75 %).

Таблица 2 - Динамика субъективного состояния под влиянием курсового введения Ритмокор®

Эффективность лечения	Группы	
	Контрольная	Ритмокор® 10 мл/сут
Значительное улучшение (положительная динамика 4-х и более симптомов)	10 (30 %)	25 (50 %)
Улучшение (положительная динамика менее 4-х симптомов)	15 (40 %)	20 (40 %)
Отсутствие эффекта	5 (30 %)	5 (10 %)

Как следует из данных табл. 3, после курсового введения Ритмокор® достоверно уменьшилось количество экстрасистол за сутки и процент экстрасистол от всех RR интервалов.

Таблица 3 – Количество экстрасистол до и после курсового введения Ритмокор® (по данным суточного мониторинга по Холтеру).

Показатели	Период наблюдения	Ритмокор® 10 мл/сут	Контрольная группа
Общее количество экстрасистол за сутки	до лечения (1)	3998 ± 567	1935 ± 275
	после лечения (2)	2024 ± 625	1608 ± 314
	сдвиг	- 1973 ± 582 #	- 326 ± 235
	р сдвига	< 0,01	> 0,05
Процент экстрасистол от всех зарегистрированных R-R интервалов	до лечения (1)	3,61 ± 0,69	1,79 ± 0,22
	после лечения (2)	1,91 ± 0,55	1,57 ± 0,33
	сдвиг	- 1,70 ± 0,63 #	- 0,22 ± 0,19

	р сдвига	< 0,01	> 0,05
--	----------	--------	--------

Примечание. Достоверность различия по сравнению с контрольной группой: # -  $p < 0,05$ .

Таблица 4 - Оценка антиаритмической эффективности курсового лечения у больных ИБС с экстрасистолической аритмией

Эффективность	Основная группа (Ритмокор® в сочетании с базовой терапией) n = 50	Контрольная группа (базовая терапия) n = 30
Высокая эффективность	24 (48 %)	3 (10 %)
Умеренная эффективность	15 (30 %)	8 (27 %)
Низкая эффективность (отсутствие эффекта)	11 (22 %)	19 (63 %)

Таким образом, суммарная антиаритмическая эффективность лечения у больных, получавших Ритмокор, составила 78 % против 37 % у больных контрольной группы (достоверность различия между группами  $p < 0,05$ ).

Количество экстрасистол подсчитывали также ежедневно в течение пяти минут непосредственно после внутривенного введения Ритмокора®. Динамика показателя представлена на рисунке. При использовании препарата в дозе 10 мл/сут достоверное уменьшение количества экстрасистол отмечалось после 2-3-го введения, эффект постепенно нарастал к 7-м суткам лечения и сохранялся на достигнутом уровне.

Это дает основание полагать, что для достижения быстрого эффекта, например, при пароксизмальных аритмиях, препарат необходимо вводить в достаточной дозировке (не менее 10 мл 10 % раствора).

Контрольная группа      Опытная группа (Ритмокор)

Рисунок 1. Уменьшение количества экстрасистол в процессе курсового введения Ритмокора® у больных ИБС (5-минутная регистрация)

Обобщая полученные результаты, можно констатировать достаточно высокую антиаритмическую эффективность Ритмокора® у больных ИБС с экстрасистолической аритмией (табл. 3-4).

Переносимость и безопасность внутривенного струйного введения Ритмокора®.

Побочные явления. При курсовом введении Ритмокора® зарегистрированы такие побочные явления:

1. Ощущение жара в теле минимальной или слабой степени выраженности непосредственно после введения Ритмокора®, которое не нарушало общее состояние и проходило самостоятельно в течение 5-10 минут, не требовало снижения дозы или отмены исследуемого препарата.
2. Ощущение жжения неба слабой степени выраженности, которое не нарушало общее состояние и не требовало отмены препарата.

3. Высыпания на лице слабой степени выраженности, не требовавшие уменьшения дозы или отмены исследуемого препарата.

4. Озноб средней степени выраженности без негативной динамики данных объективного обследования, что расценивалось как переносимость препарата удовлетворительная.

Гемодинамические и лабораторные показатели. При однократном введении Ритмокора® не зарегистрированы случаи значительного снижения или повышения как артериального давления, так и частоты сердечных сокращений. К окончанию курсового введения препарата в дозах 10 мл/сут наблюдалось достоверное уменьшение систолического АД, соответственно на  $(9 \pm 4)$  мм рт. ст. Диастолическое АД и ЧСС существенно не изменились.

Курсовое введение Ритмокора® не оказывало нежелательного влияния на лабораторные показатели. У больных, наблюдалось незначительное повышение концентрации калия в сыворотке крови. При этом уровень калия не превышал 5 ммоль/л у всех обследованных.

Лабораторные показатели мочи в процессе курсового введения Ритмокора® не изменялись.

У небольшого числа пациентов наблюдались несерьезные побочные явления, которые не оказывали влияния на общее состояние, не сопровождались негативной динамикой объективных показателей и не требовали снижения дозы или отмены Ритмокора®.

Обсуждение полученных результатов.

Известно, что патогенетическим механизмом формирования нарушений сердечного ритма, прежде всего ЭА, лежат молекулярные механизмы, обусловленные ишемией [2,4,5]. Устранение ишемии является предпосылкой лечения аритмий сердца. В последнее время для повышения эффективности антиаритмических средств используются препараты, которые нормализуют биохимические сдвиги в ишемизированных миоцитах [12,13]. Препараты, применяемые для этих целей, способствуют преимущественному окислению глюкозы, подавляя окисление жирных кислот. Окисление глюкозы требует меньшее количество кислорода, что является более экономным для ишемизированного миокарда [2,8,14].

Действующим веществом Ритмокора® является пентаоксиапроновая (глюконовая) кислота в виде магниевой и калиевой солей. Метаболическая активность препарата обусловлена активацией *пентозного шунта окисления глюкозы, который является поставщиком энергетических эквивалентов как для гликолиза, так и для аэробного окисления.* Принципиальным отличием в механизме действия препарата является активация обмена глюкозы при ишемии, без блокады окисления жирных кислот в нормоксических условиях. Таким образом, Ритмокор® может выступать в роли своеобразного метаболического регулятора биохимических процессов в миокарде в зависимости от степени его обеспеченности кислородом.

Следует полагать, что достаточная антиаритмическая активность препарата может быть обусловлена нормализацией биохимических процессов в миокарде, что, в свою очередь, способствует исчезновению электрофизиологической неоднородности миокарда, являющейся субстратом электрической нестабильности [10,11]. Невозможно объяснить антиаритмические эффекты Ритмокора® содержанием ионов магния и калия, поскольку их содержание в препарате невелико.

Определенную роль в реализации эффектов Ритмокора® может иметь его способность влиять на мембранную проницаемость и стимуляция Na/K-АТФазы, обеспечивающая поддержание трансмембранного потенциала [4].

Анализ полученных результатов свидетельствует о целесообразности применения препарата с метаболической активностью Ритмокора® у пожилых больных ИБС с нарушениями ритма сердца

## Выводы

1. Установлена хорошая переносимость медленного внутривенного струйного введения препарата "Ритмокор" в дозе 10 мл 10 % раствора у 84 % больных ИБС с экстрасистолической аритмией. У 16 % пациентов наблюдались незначительные побочные явления, которые не нарушали общее состояние больных и не требовали отмены исследуемого препарата (удовлетворительная переносимость). Полученные результаты свидетельствуют о безопасности курсового внутривенного струйного введения 5 % раствора препарата "Ритмокор" в дозе 10 мл у больных возрастной группы 40-75 лет.
2. При использовании Ритмокора в сочетании с препаратами базовой терапии антиаритмическая эффективность лечения отмечена у 78 % больных ИБС, что существенно выше ( $p < 0,05$ ) эффективности лечения контингента больных контрольной группы, получавших только базовую терапию.
3. У 70 % больных, которые получали Ритмокор на фоне базовой терапии, отмечена благоприятная динамика субъективных симптомов ИБС, в т.ч. количественных характеристик синдрома стенокардии.
4. Результаты клинического исследования позволяют рекомендовать клиническое применение препарата Ритмокор для устранения экстрасистолической аритмии у больных с ишемической болезнью сердца.

## Литература

1. Коркушко О.В., Чеботарев Д.Ф., Калиновская Е.Г. Гериатрия в терапевтической практике. - Киев: Здоров'я, 1993. - С.359-389.
2. Коркушко О.В., Чеботарев Д.Ф., Шатило В.Б., Лишневецкая В.Ю., Федько Г.П. Нарушения сердечного ритма у пожилых и старых людей (роль возрастных изменений, диагностика и лечение) // Порушення ритму серця: вікові аспекти. - Матеріали 1-ї Української науково-практичної конференції з міжнародною участю (Київ, 19-20 жовтня 2000 р.). - Київ, 2000. - С.71-90.
3. Мазур Н.А., Абдалла А. Фармакотерапия аритмий. - М.: Оварлей, 1995. - 224 с.
4. Денисюк В.И. Аритмии сердца. Достижения, проблемы и перспективы на рубеже XX-XXI веков. - Винница: Логос, 1999. - 524 с.
5. Бобров В.О., Жарінов О.Й. Шлуночкові аритмії (механізми розвитку, вплив дисфункції міокарда, прогностична оцінка, диференційоване лікування). - Львів: Кальварія, 1995. - 122 с.
6. Шатило В.Б., Коркушко О.В., Лишневецкая В.Ю., Христофорова А.М. Антиаритмические препараты в лечении экстрасистолических аритмий у больных пожилого возраста // Порушення ритму серця: вікові аспекти. - Матеріали 1-ї Української науково-практичної конференції з міжнародною участю (Київ, 19-20 жовтня 2000 р.). - Київ, 2000. - С. 206-211.
7. Денисюк В.И., Липницький Т.Н., Сизова М.М., Кутняк В.П., Ролик В.В., Козловский В.А. Повышение эффективности антиаритмических и антиангинальных препаратов при их сочетании с АТФ-ЛОНГ у больных ИБС пожилого и старческого возраста // Порушення ритму серця: вікові аспекти. - Матеріали 1-ї Української науково-практичної конференції з міжнародною участю (Київ, 19-20 жовтня 2000 р.). - Київ, 2000. - С.55- 58.
8. Гацура В.В. Фармакологическая коррекция энергетического обмена ишемизированного миокарда. - М.: Медицина, 1993. - 254 с.
9. Козловський В.О. Взаємовідношення антиаритмічної, антигіпоксичної та мембранопротекторної дії лікарських засобів // Вісник Вінницького державного університету. - 2003. - N 1. - С.1-2.

10. Липницький Т.М., Денисюк В.О., Козловський В.О. Вивчення антиаритмічної ефективності лікарських засобів при аритміях серця, спричинених активацією процесів перекисного окислення ліпідів // Буковинський медичний вісник.- 2003.- Т.7, N 2.- С.131-133.
11. Мороз В.М., Липницький Т.М., Козловський В.А., Бандурка Н.Н. Поиск новых методов лечения аритмий сердца: экспериментальное исследование денситонеров мембран // Российский кардиологический журнал.- 2003.- N 1.- С.72-76.
12. Detry J.M., Leclercq P.J. Trimetazidine European Multicenter Study versus propranolol in stable angina pectoris: contribution of Holter electrocardiographic ambulatory monitoring // Am. J. Of Cardiol. – 1995. – Vol.76. - №6. – P.8B-11B.
13. Guidelines for the Management of Patients with Chronic Stable Angina // J. Amer. Coll. Cardiology. – 1999. – Vol. 33. – P. 2092-2197.
14. Оріє Л.Н. Особенности метаболизма миокарда при ишемической болезни сердца. В кн.: Метаболизм миокарда и лечение ИБС. М.: Медикография. – 1999. – С. 2-4.