

О.Ю. Бодулев

ВДНЗ «Українська медична  
стоматологічна академія»,  
м. Полтава

# МЕТАБОЛІЧНЕ ПРЕКОНДИЦІОНУВАННЯ МІОКАРДА ПЕРЕД ФАРМАКОЛОГІЧНОЮ КАРДІОВЕРСІЄЮ В ПАЦІЄНТІВ ІЗ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЮ ФІБРИЛЯЦІЄЮ ПЕРЕДСЕРДЬ

## Резюме

У статті наведено результати дослідження ефективності метаболічного прекодиціонування міокарда поєднанням етилметилгідроксипіридину сукцинату (Нікомекс) та аспарагінатами калію й магнію порівняно з плацебо перед фармакологічною кардіоверсією аміодароном у пацієнтів із пароксизмальною фібриляцією передсердь. Дослідження свідчить про підвищення ефективності кардіоверсії та зростання спонтанних відновлень синусового ритму при застосуванні вказаної вище комбінації препаратів.

## Ключові слова

Пароксизм фібриляції передсердь, прекодиціонування міокарда, етилметилгідроксипіридину сукцинат, аміодарон.

Фібриляція передсердь (ФП) — один із найчастіших видів порушення серцевого ритму [5, 6]. За даними Lip et al., частота ФП становить від 0,1 до 4% населення залежно від регіону мешкання [5]. Пацієнти з пароксизмами ФП становлять понад 1/3 від усіх госпіталізованих із приводу аритмій [8].

Особливістю ФП є здатність до самопідтримки. У міокарді передсердь виникають зміни (електричне і структурне ремоделювання), що утруднюють у майбутньому відновлення й утримання синусового ритму [10].

Механізми виникнення ектопічної активності можуть бути пов'язані з такими причинами: аномальний автоматизм у кардіоміоцитах (унаслідок часткової деполаризації при ішемії та дилатації, порушення електролітного балансу); тригерна активність (у результаті вторинної постдеполяризації й механічного розтягування); мікро-reentry; ранні і затримані постдеполяризації. Переважно ектопічна локальна активність виявляється в передсердях, у гирлах легеневих вен і верхньої порожнистої вени [10].

Згідно з European Society of Cardiology Guidelines for the management of atrial fibrillation (2016), аміодарон є препаратом вибору для фармакологічної кардіоверсії пароксизму ФП у пацієнтів із супутньою кардіальною патологією, зо-

крема з хронічною серцевою недостатністю [3]. Однак ефективність фармакологічної кардіоверсії, за даними літератури, становить 72,5% [7], саме тому актуальним є пошук ад'ювантної терапії, що здатна підвищити ефективність фармакологічної кардіоверсії аміодароном.

На наш погляд, на увагу заслуговує фармакологічний вплив на метаболічні процеси в міокарді, оскільки саме вони створюють базис для трансмембранних іонних струмів — основи процесів збудження кардіоміоцитів.

Етилметилгідроксипіридину сукцинат чинить комплексний вплив на метаболізм міокарда. Окрім широко відомого антиоксидантного ефекту за рахунок активації супероксиддисмутази та інгібування переокисного окиснення ліпідів та активації синтезу АТФ, препарат модулює активність сигнальних ферментів аденілатциклази [9]. Під впливом етилметилгідроксипіридину сукцинату відмічено зниження в кардіоміоцитах рівня Вах-протеїну — специфічного білка, що прискорює апоптоз [2]. Також відбувається модулювання трансмембранних іонних струмів: сповільнюється повільний струм через кальцієві канали, попереджується блокада швидких натрієвих каналів та блокада швидко активованого компонента калієвого струму затриманого випрямлення (JKR) [1]. Етилметилгідроксипіридину сукцинат має низьку афінність

© О.Ю. Бодулев

до калієвого каналу K<sub>CNH2</sub>, порушення активності якого призводить до формування синдрому пролонгації QT та збільшення ризику розвитку аритмій [9].

Етилметилгідроксипіридину сукцинат не має власної антиаритмічної дії, проте попереджує розвиток реперфузійних порушень ритму [4].

### Методи дослідження

Дизайн дослідження: одноцентрове рандомізоване плацебо-контрольоване.

Критерії включення: хворі з пароксизмом фібриляції передсердь, яким заплановано проведення фармакологічної кардіоверсії.

Критерії виключення:

1. Підвищена чутливість до етилметилгідроксипіридину сукцинату, аспарагінатів калію та магнію або аміодарону в анамнезі.
2. Вживання аміодарону протягом 50 днів перед госпіталізацією (включаючи його введення на догоспітальному етапі бригадою ЕНМД).
3. Пацієнти з гемодинамічною нестабільністю, гострою та прогресуючою серцевою недостатністю, нестабільною стенокардією, інфарктом міокарда.
4. Тривалість пароксизму понад 48 год на момент госпіталізації.
5. Брадисистолічна форма фібриляції передсердь.
6. Пацієнти з клапанними вадами серця.
7. Наявність перманентної форми фібриляції передсердь.
8. Ехографічні ознаки наявності тромбів у порожнинах серця.
9. Хворі з тиреотоксикозом.
10. Гостра та хронічна ниркова недостатність.

Первинна кінцева точка — відновлення синусового ритму. Вторинні кінцеві точки — ранній рецидив ФП, п'ятиденна летальність.

У дослідженні брали участь 56 пацієнтів віком від 54 до 82 років. Усі пацієнти були госпіталізовані до клініки з давністю пароксизму ФП від 2 до 36 годин. Хворі були інформовані про мету та методику дослідження, отримано їх добровільну згоду.

Пацієнти були рандомізовані методом послідовних номерів. Групи були репрезентативними за віковим та гендерним складом.

Аналіз генетичної схильності до розвитку ФП не проводився.

Пацієнтам дослідної групи впродовж 10 хв перед кардіоверсією проводилась інфузія 250 мг етилметилгідроксипіридину сукцинату (Нікомекс® 5 мл), калію аспарагінату 904 мг, магнію аспарагінату 800 мг у 100 мл 0,9% р-ну натрію хлориду. Пацієнтам контрольної групи впродовж 10 хв перед кардіоверсією проводилась інфузія 100 мл 0,9% р-ну натрію хлориду.

Кардіоверсія хворим обох груп проводилась шляхом інфузії аміодарону 5 мг/кг протягом 60 хв із подальшою інфузією 50 мг/год до сумарної дози 1000 мг упродовж доби.

При спонтанному відновленні ритму інфузія аміодарону не проводилась.

У постконверсійному періоді хворі обох груп отримували аміодарон по 200 мг кожні 8 год протягом 3 днів, бісопролол 5 мг/добу тривало та варфарин у дозуванні, що забезпечувало цільове МНВ на рівні 2,0-3,0, протягом 30 днів. Метаболічна терапія в постконверсійному періоді не проводилась.

Відступів від протоколу дослідження не було.

### Статистичні методи

Дані представлено у вигляді середнього арифметичного  $\pm$  стандартне відхилення ( $n$  = розмір вибірки). Рівень відмінності між групами даних оцінювали з використанням критерію Фішера. При нульовому значенні ( $n=0$ ) однієї з перемінних у групах порівняння використовувалась критерій  $\chi^2$ -квадрат. Гіпотеза про відсутність відмінності груп підтверджувалась при коефіцієнті  $p > 0,05$ . Статистичний аналіз виконано за допомогою програми SPSS, версія 19.0 для Windows.

### Результати

Вікові та гендерні особливості груп наведено в табл. 1.

Розподіл супутньої патології наведено в табл. 2.

Відновлення синусового ритму спостерігалось у 89,3% ( $n=25$ ) хворих дослідної та 71,4% ( $n=20$ ) хворих контрольної групи; ( $\phi=1,729$ ). Серед них спонтанне відновлення ритму до початку інфузії аміодарону становило 7,31% ( $n=4$ ) у хворих дослідної та 0% ( $n=0$ ) у пацієнтів контрольної групи; ( $\chi^2=4,308$ ) у хворих контрольної групи.

Таблиця 1. Вікові та гендерні особливості груп

Особливості	Етилметилгідроксипіридину сукцинат (Нікомекс)	Контроль
Чоловіки	52,4%	42,9%
Жінки	47,6%	57,1%
Вік	69,24 $\pm$ 6,26	67,38 $\pm$ 6,76

Таблиця 2. Розподіл супутньої патології

Патологія	Етилметилгідроксипіридину сукцинат (Нікомекс)	Контроль
Ішемічна хвороба серця	60,71% ( $n=17$ )	67,87% ( $n=19$ )
Гіпертонічна хвороба	71,43% ( $n=20$ )	57,14% ( $n=19$ )
Хронічна серцева недостатність	42,86% ( $n=12$ )	50,00% ( $n=14$ )
Ожиріння	32,14% ( $n=9$ )	28,57% ( $n=8$ )
Сімейний анамнез ФП	28,57% ( $n=8$ )	35,71% ( $n=10$ )

Ранні (до 24 год після конверсії) рецидиви ФП спостерігались у 3,6% (n=1) хворих дослідної та 7,1% (n=2) хворих контрольної групи; ( $\varphi=0,587$ ). Пізні (від 1 доби до виписки зі стаціонару) становили відповідно 7,761% (n=2) та 10,7% (n=3); ( $\varphi=0,475$ ). Моніторинг рецидивів ФП після виписки хворих не проводився.

### Висновки

На підставі викладеного вище можна зробити такі висновки:

1. Ефективність фармакологічної кардіоверсії пароксизмів ФП при метаболічному преко-ндиціонуванні міокарда вірогідно зростає.
2. Метаболічне преко-ндиціонування міокар-

да поєднанням етилметилгідроксипіридину сукцинату (Нікомекс) та аспарагінатами ка-лію та магнію збільшує кількість спонтанних відновлень ритму в пацієнтів із пароксиз-мальною фібриляцією передсердь.

3. Кількість ранніх та пізніх рецидивів ФП між дослідною та контрольною групами ста-тистично не відрізнялася, що може бути пов'язано з припиненням метаболічного впливу в постконверсійному періоді.
4. Механізм впливу етилметилгідроксипіри-дину сукцинату (Нікомекс) в пацієнтів із фі-бриляцією передсердь вірогідно зумовлений модуляцією трансмембранних іонних стру-мів та потребує подальшого дослідження.

### Список використаної літератури

1. Котляров А.А. Исследование сочетанного применения мексидола с антиаритмическими препаратами / А.А. Котляров, Л.Д. Смирнов, Л.Э. Смирнова и др. // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2002. — Т. 65, № 5. — С. 31-34.
2. Azova M.M. Effect of Phosphocreatine and Ethylmethylhydroxypyridine Succinate on the Expression of Bax and Bcl-2 Proteins in Left-Ventricular Cardiomyocytes of Spontaneously Hypertensive Rats / M.M. Azova, M.L. Blagonravov, V.A. Frolov // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. — 2015. — Vol. 158, Issue 3. — P. 313-314.
3. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS / P. Kirchhof, S. Benussi, D. Kotecha et al. // European Heart Journal. — 2016. — Vol. 37, Issue 38. — P. 2893-2962. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210>
4. Сыренский А.В. Влияние изменения метаболического и антиоксидантного статуса миокарда на выраженность его ишемического и реперфузионного повреждения / А.В. Сыренский, М.М. Галагудза, Е.И. Егорова и др. // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. — 2008. — Т. 94, № 10. — С. 1171-1180.
5. Lip G.Y.H. The global burden of atrial fibrillation and stroke: a systematic review of the epidemiology of atrial fibrillation in regions outside North America and Europe / G.Y.H. Lip, C.M. Brechin, D.A. Lane // Chest. — 2012 Dec. — 142 (6). — P. 1489-1498. doi: 10.1378/chest.11-2888.
6. Pistoia F. The Epidemiology of Atrial Fibrillation and Stroke / F. Pistoia, S. Sacco, C. Tiseo, D. Degan, R. Ornello, A. Carolei // Cardiology Clinics. — 2016 May. — 34 (2). — P. 255-268. doi: 10.1016/j.ccl.2015.12.002. Epub. 2016 Mar. 18.
7. Kriz R. Safety and efficacy of pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation: a single-center experience / R. Kriz, M.K. Freynhofer, T.W. Weiss et al. // The American Journal of Emergency Medicine. — 2016. — Vol. 34, Issue 8. — P. 1486-1490. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2016.05.012>
8. Шилов А.М. Патопфизиология и принципы лечения фибрилляции предсердий / М.В. Мельник, А.О. Осия // Российский медицинский журнал. — 2011. — № 14. — С. 877.
9. Торшин И.Ю. Сравнительный хемореактомный анализ мексидола / И.Ю. Торшин, О.А. Громова, И.С. Сардарян, Л.Э. Федотова, В.А. Семенов // Фармакокинетика и фармакодинамика. — 2016. — № 4. — С. 19-31.
10. Аракелян М.С. Современный взгляд на проблему фибрилляции предсердий и ее рецидивирования / М.С. Аракелян, Н.Г. Потешкина, П.А. Могутова // Клиницист. — 2011. — № 3. — С. 10-19.

Надійшла до редакції 08.02.2018

### METABOLIC PRECONDITIONING OF MYOCARDIUM PRIOR TO PHARMACOLOGICAL CARADIOVERSION AMONG THE PATIENTS HAVING PAROXYSMAL ATRIAL FIBRILLATION

O.Yu. Bodulev

#### Abstract

An author represents a study that focuses upon efficiency of metabolic preconditioning of myocardium by combining ethylmethylhydroxypyridine succinate (Nikomex) and potassium and magnesium aspartate as compared to placebo among the patients having paroxysmal atrial fibrillation. Research results demonstrate improvement of cardioversion and increase of spontaneous renewal of sinusoid rhythm when the above combination of medicines is used.

**Keywords:** paroxysm of atrial fibrillation, preconditioning of myocardium, ethylmethylhydroxypyridine succinate, amiodarone.