

Применение комбинированного препарата глюконовой кислоты в сочетании с амиодароном для восстановления синусового ритма при фибрилляции предсердий

Г.В. Дзяк, А.А. Ханюков

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: фибрилляция предсердий, амиодарон, комбинированный препарат глюконовой кислоты

Фибрилляция предсердий (ФП) – одно из наиболее частых нарушений ритма сердца. По текущим оценкам, ее распространенность в развитых странах мира составляет примерно 1,5–2,0 % от общей численности населения [8]. Повышенный интерес к необходимости лечения ФП обусловлен тем, что она увеличивает риск возникновения инсульта в 5 раз, застойной сердечной недостаточности – в 3 раза, риск возникновения смерти от всех причин – в 2 раза и от сердечных причин – в 2,4 раза [1]. Пациентов с ФП часто госпитализируют в связи с ухудшением течения заболевания и развитием осложнений. Таким образом, ФП и ее осложнения являются не только медицинской, но и социально-экономической проблемой современного общества.

Лечение пациентов с пароксизмальной и персистирующей формой ФП – ключевая проблема современной аритмологии. Выбор терапевтической стратегии контроля ритма сердца или частоты сокращений сердца (ЧСС), принятие решения о проведении медикаментозной или электрической кардиоверсии, тактика ведения пациентов с повторными пароксизмами после успешного восстановления ритма, отбор пациентов для инвазивных вмешательств – один из самых сложных и спорных вопросов кардиологии настоящего. Ежегодное увеличение количества госпитализаций для проведения кардиоверсии у пациентов с формой ФП, неадекватный контроль ритма сердца, повышение распространенности бессимптомной ФП, недостаточная эффективность доступных на отечественном рынке антиа-

ритмических средств обуславливают необходимость поиска новых и совершенствования существующих подходов к лечению пациентов с этой патологией.

Для лечения пароксизмальной и персистирующей ФП применяют антиаритмическую лекарственную терапию. Согласно последним рекомендациям Европейского общества кардиологов для этой цели используют несколько препаратов: амиодарон, флекаинид, ибутилид (в Украине не зарегистрирован), пропафенон и вернакалант (в Украине не зарегистрирован) [5]. Наиболее часто для восстановления ритма сердца применяют амиодарон [7]. Это связано с тем, что амиодарон является антиаритмическим препаратом (ААП), рекомендуемым для восстановления синусового ритма у больных с ФП и структурными изменениями миокарда.

По основным электрофизиологическим свойствам амиодарон относится к III классу ААП, общее свойство которых – способность инактивировать калиевые каналы в мембране кардиомиоцитов и таким образом удлинять трансмембранный потенциал действия. В результате удлинения потенциала действия увеличивается эффективный рефрактерный период желудочков, предсердий, атриовентрикулярного узла, а также дополнительных (аномальных) путей проведения. Это достигается за счет увеличения продолжительности фаз 2 и 3 трансмембранного потенциала действия, что обусловлено блокадой выхода ионов калия во время фаз реполяризации. Амиодарон угнетает 4-ю фазу трансмем-

бранного потенциала (фазу спонтанной диастолической деполяризации), в пейсмекерных клетках синоатриального узла, вызывая тем самым снижение частоты синусового ритма. На ЭКГ электрофизиологические эффекты препарата проявляются удлинением интервала PQ при отсутствии изменений комплекса QRS, и, что самое главное, существенным удлинением интервала QT.

Для купирования пароксизма ФП рекомендовано внутривенное введение амиодарона в дозе 5 мг/кг в течение первого часа и далее – 50 мг в час. Эффективность восстановления синусового ритма при применении амиодарона в течение 24 ч составляет 35–90 % [8]. ФП нередко требует экстренных действий, и в таких случаях, как нестабильная гемодинамика, ангинозный приступ, прибегают к электрической кардиоверсии.

В случае ограничения возможности внутривенного введения ААП можно использовать подход «таблетка в кармане», при котором допускается прием препаратов *per os*. Препаратами выбора в этом случае являются пропafenон и флекаинид [8]. Также возможно применение таблетированной формы амиодарона в дозе 30 мг/кг [6].

Амиодарон при использовании его для купирования пароксизма ФП обладает достаточно хорошей переносимостью. Тяжелые проаритмические эффекты (устойчивая желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков) на фоне его применения возникают редко. Особую опасность представляет собой возможность развития злокачественной тахикардии типа «пируэт», которая встречается в 2–5 % случаев лечения амиодароном и связана с блокадой калиевого тока, что способствует развитию триггерного механизма. Предиктором развития тахикардии по типу «пируэт» является удлинение интервала QTc более 440 мс. Поэтому из-за развития выраженного удлинения интервала QTc его применение может быть ограничено.

Одной из причин удлинения интервала QTc при приеме амиодарона могут быть предшествующие его введению нарушения электролитного баланса (гипокалиемия и гипомагниемия). Поэтому перспективным является исследование эффективности медикаментозной кардиоверсии амиодароном на фоне приема препаратов калия и магния.

К комбинированным препаратам калия и магния относится ритмокор («ФарКоС», Украина). 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.

Глюконовая кислота и ее соли обладают способностью 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. Ионы магния, являясь естественными антагонистами ионов кальция, предупреждают избыточное поступление кальция в миокардиоциты. Кроме того, ионы магния имеют значение для нормального генерирования и проведения электрических импульсов, в качестве кофактора они принимают участие в многочисленных биохимических реакциях, стимулируют функционирование натриекалиевого насоса. Ионы калия подавляют эктопический автоматизм, регулируют функционирование натриекалиевого насоса клеточных мембран.

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 наблюдают повышение количества аденозинтрифосфата и креатинфосфата. Благоприятное влияние на метаболизм обусловлено повышением активности окислительно-восстановительных ферментов, в частности Na^+/K^+ -АТФазы, что, в свою очередь, способствует повышению стабильности электрофизиологических свойств кардиомиоцитов. В условиях ишемии и гипоксии комбинированный препарат глюконовой кислоты угнетает интенсивность реакций свободнорадикального окисления липидов и белков, ограничивает снижение активности супероксиддисмутазы, уменьшает содержание молочной кислоты в кардиомиоцитах [2].

Таким образом, комбинированный препарат глюконовой кислоты может выступать в роли своеобразного метаболического регулятора биохимических процессов в миокарде, что оказывает мембраностабилизирующее и антиаритмическое действие [3, 4].

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность медикаментозной кардиоверсии амиодароном на фоне приема комбинированного препарата глюконовой кислоты у больных с фибрилляцией предсердий.

Материал и методы

В исследовании принимали участие 120 больных (мужчины и женщины в возрасте 40–65 лет) с ФП, находящихся на лечении в Областном диагностическом центре г. Днепропетровска.

В исследование не включали пациентов в случае: длительности эпизода ФП более 12 ч; повышенной чувствительности или непереносимости любого из компонентов препарата; необходимости сопутствующего назначения антиаритмических препаратов, сердечных гликозидов, других препаратов калия и магния; атриовентрикулярной блокады 2–3-й степени; систолического артериального давления (АД) выше 170 мм рт. ст., диастолическим АД выше 100 мм рт. ст. (в состоянии покоя); при наличии застойной сердечной недостаточности; острой или хронической почечной недостаточности; других сопутствующих декомпенсированных заболеваний или острых состояний, наличие которых способно существенно повлиять на результаты исследования; приема нерекомендуемых лекарственных средств; участия в любом другом клиническом испытании.

Включение пациентов в исследование проводили после подписания письменного согласия на участие.

Все пациенты случайным образом были распределены в две группы. 1-я группа (n=75) – пациенты, получающие сочетание 2 таблеток амиодарона (200 мг) и 6 капсул комбинированного препарата глюконовой кислоты (ритмокор) сразу на момент госпитализации, а далее – через каждые 2 часа по 1 таблетке амиодарона (200 мг) и 3 капсулы комбинированного препарата глюконовой кислоты до суммарной дозы амиодарона 1,4 г. 2-я группа (n=45) – пациенты, получающие 2 таблетки амиодарона по 200 мг сразу на момент госпитализации, а далее – через каждые 2 ч по 1 таблетке амиодарона до его суммарной дозы 1,4 г.

Длительность наблюдения за пациентами обеих группах составила 48 ч. Выбор данного временного интервала связан с тем, что этот

период еще не требует назначения антикоагулянтов и пациенты могут наблюдаться амбулаторно.

Больные могли получать сублингвально нитроглицерин. Пациенты также могли принимать препараты, которые они постоянно используют для лечения сопутствующих заболеваний в установленной дозе. При проведении исследования не допускали назначения следующих групп лекарственных средств: других препаратов калия и магния, сердечных гликозидов, любых антиаритмических препаратов (β -адреноблокаторов, верапамила и др.), за исключением случаев купирования острых нарушений сердечного ритма.

Данные представлены как $M \pm m$. Для оценки различий полученных результатов использовали t-критерий Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $P < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

По возрасту, полу и встречаемости сопутствующей гипертонической болезни группы существенно не различались. Возраст больных составил в среднем ($56,1 \pm 7,5$) и ($54,8 \pm 6,2$) года соответственно в 1-й и 2-й группе. Большинство пациентов составляли мужчины – соответственно 78,67 и 75,55 %. Гипертоническую болезнь регистрировали соответственно у 69,33 и 64,44 % пациентов. В ходе лечения при применении амиодарона в сочетании с комбинированным препаратом глюконовой кислоты изменений в общем анализе крови, общем анализе мочи, уровней общего билирубина, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, креатинина и глюкозы крови, уровней общего холестерина и натрия в сыворотке крови не отмечено, а также развивалась гиперкалиемия, что свидетельствует о безопасности данной терапии.

В обеих группах под влиянием терапии пациенты отмечали улучшение общего состояния, в первую очередь, за счет снижения ощущения сердцебиения. Так, в 1-й группе средний бал субъективной оценки сердцебиения до лечения составил 4 ± 1 , после лечения амиодароном в сочетании с комбинированным препаратом глюконовой кислоты – $1,4 \pm 0,8$ ($P < 0,05$), а во 2-й группе – соответственно $3,8 \pm 1,2$ и $1,6 \pm 0,6$ ($P < 0,05$).

При объективном контроле показателей гемодинамики установлено, что в группе лече-

Таблиця 1
Показатели гемодинамики в течение лечения исследуемых групп

Показатель	Величина показателя (M±m)					
	До лечения	Через 5 ч	Через 10 ч	Через 24 ч	Через 36 ч	Через 48 ч
1-я группа (комбинированный препарат глюконовой кислоты и амиодарон)						
САД, мм рт. ст.	142±6	136±4	124±4*	128±5	122±6*	116±8*
ДАД, мм рт. ст.	82±4	80±4	72±4	70±5	74±6	80±4
ЧСС в 1 мин	112±12	80±10*	68±12*	78±12*	72±14*	76±8*
2-я группа (амиодарон)						
САД, мм рт. ст.	134±8	136±6	126±4	120±5	123±4	126±5
ДАД, мм рт. ст.	74±4	70±4	72±6	68±7	70±4	77±6
ЧСС в 1 мин	112±12	84±13	74±10*	76±12*	72±10*	84±8

Примечание. * – различия показателей достоверны по сравнению с таковыми до лечения в соответствующей группе ($P<0,05$). САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД.

Таблиця 2
Длительность интервалов PQ, QTc и RR до и после лечения в исследуемых группах

Показатель	Величина показателя (M±m) в группах			
	1-й (n=75)		2-й (n=45)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
PQ, с	–	0,184±0,020	–	0,173±0,020
QTc, с	0,395±0,030	0,404±0,040	0,402±0,040	0,439±0,020*
RR, с	0,532±0,018	0,813±0,0220	0,537±0,017	0,772±0,0240

Примечание. * – различия показателей достоверны по сравнению с таковыми до лечения ($P<0,05$).

ния монотерапией амиодароном существенно не изменились показатели АД. А при комбинированном лечении отмечено дополнительное снижение систолического АД после 10 ч наблюдения, что связано с дополнительным антигипертензивным действием магния, входящим в состав комбинированного препарата глюконовой кислоты (табл. 1).

Как в 1-й, так и во 2-й группах отмечено снижение ЧСС уже с 5-го часа терапии, что является характерным эффектом при приеме амиодарона. Однако в 1-й группе через 48 ч после начала лечения отмечено сохранение более выраженного снижения ЧСС. По всей видимости, этот эффект связан с присутствующим в комбинированном препарате калием, прием которого сопровождается снижением порога возбудимости кардиомиоцитов, что способствует снижению ЧСС (см. табл. 1).

Результаты нашего исследования свидетельствуют, что применение препаратов амиодарона оказалось достаточно эффективным для восстановления синусового ритма при пароксизме ФП с умеренной тахисистолией желудочков и составило около 2/3 пациентов, принявших участие в исследовании, что сопоставимо с данными литературы. Так, в группе монотерапии амиодароном восстановление синусового ритма наблюдали у 29 (64,4 %) пациентов, а в

группе терапии амиодароном в сочетании с комбинированным препаратом глюконовой кислоты – у 51 (68,0 %).

Еще у 16 (21,3 %) пациентов 1-й группы и 11 (24,4 %) пациентов 2-й группы восстановление синусового ритма произошло более чем через 48 ч. Не удалось восстановить синусовый ритм медикаментозно у 8 (10,7 %) больных 1-й группы и у 5 (11,1 %) больных 2-й группы. Этим пациентам была проведена чреспищеводная электрокардиостимуляция с восстановлением синусового ритма. После восстановления синусового ритма у пациентов зарегистрированы характерные показатели ЭКГ (табл. 2).

Большой клинический интерес представляют различия во влиянии на длительность интервала QT сочетанного применения амиодарона с комбинированным препаратом глюконовой кислоты и монотерапии амиодароном. Так, сочетанное применение препаратов не привело к удлинению интервала QT, что достоверно отличается от монотерапии амиодароном (см. табл. 2). Интерес к данному свойству обусловлен тем, что снижается риск развития желудочковой тахикардии по типу «пируэт». Поэтому полученные данные свидетельствуют о повышении безопасности восстановления ритма при сочетании приема амиодарона с комбинированным препаратом солей магния и калия.

Выводы

1. Сочетанный прием амиодарона с комбинированным препаратом глюконовой кислоты у больных с пароксизмальной формой фибрилляцией предсердий способен восстанавливать синусовый ритм в 68,0 % случаев в течение 48 ч, что сопоставимо с эффективностью референтного амиодарона (64,4 %).

2. Добавление к терапии медикаментозной кардиоверсии амиодароном комбинированного препарата глюконовой кислоты позволяет более эффективно, чем монотерапия амиодароном, снижать частоту сокращений сердца и обладает дополнительным антигипертензивным эффектом.

3. Прием амиодарона в сочетании с комбинированным препаратом глюконовой кислоты не вызывает клинически значимого удлинения интервала QT, чем повышает профиль безопасности приема амиодарона за счет снижения риска появления его проаритмогенных эффектов.

Литература

1. Дзяк Г.В., Жаринов О.Й. Фибриляція передсердь.– К.: Четверта хвиля, 2011.– 190 с.
2. Липницький Т.М., Денисюк В.О., Козловський В.О. Вивчення антиаритмічної ефективності лікарських засобів при аритміях серця, спричинених активацією процесів перекисного окиснення ліпідів // Буков. мед. вісн.– 2003.– Т. 7, N 2.– С. 131–133.
3. Козловський В.О. Про взаємовідношення антиаритмічної, антигіпоксичної та мембранопротекторної активності лікарських засобів // Вісн. ВДМУ.– 2003.– № 11.– С. 18–20.
4. Романова Е.Н., Ищук В.А., Сычев О.С. Использование метаболической терапии у пациентов с ишемической болезнью сердца и аритмиями // Аритмология.– 2012.– № 3.– С. 24–32.
5. Серцево-судинні захворювання. Рекомендації з діагностики, профілактики та лікування / За ред. В.М. Коваленко, М.І. Лутая.– К.: Моріон, 2011.– 408 с.
6. Nadarasa K., Williams M.J. Single high oral dose amiodarone for cardioversion of recent onset atrial fibrillation // Heart Lung Circ. – 2012.– Vol. 21(8).– P. 444–448.
7. Kowey P., Breithardt G., Camm J. et al. Physician stated atrial fibrillation management in light of treatment guidelines: data from an international, observational prospective survey // Clin. Cardiol.– 2010.– Vol. 33 (3).– P. 172–178.
8. Camm A.J., Lip G.Y., De Caterina R., et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association // Eur. Heart J.– 2012.– Vol. 33 (21).– P. 2719–2747.

Поступила 25.09.2013 г.

Застосування комбінованого препарату глюконової кислоти у поєднанні з аміодароном для відновлення синусового ритму при фібриляції передсердь

Г.В. Дзяк, О.О. Ханюков

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

Мета дослідження – оцінити ефективність та безпечність медикаментозної кардиоверсії аміодароном на тлі прийому комбінованого препарату глюконової кислоти в пацієнтів з фібриляцією передсердь. Ефективність відновлення ритму протягом 48 год поєднаним застосуванням аміодарону та комбінованого препарату глюконової кислоти була зіставною з ефективністю референтного аміодарону (відповідно 68,0 і 64,4 %). Прийом комбінованої терапії супроводжувався більшим зниженням частоти скорочень серця та додатковим антигіпертензивним ефектом, ніж монотерапія аміодароном. Застосування аміодарону в комбінації з препаратом глюконової кислоти не викликало клінічно значущого подовження інтервалу QT, що підвищує профіль безпечності прийому аміодарону.

Ключові слова: фібриляція передсердь, аміодарон, комбінований препарат глюконової кислоти.

Usage of the combined gluconic acid drug and amiodarone to restore sinus rhythm in atrial fibrillation

G.V. Dzyak, O.O. Khaniukov

Dnipropetrovsk State Medical Academy, Ukraine

The aim of the research was to study the efficiency and safety of drug cardioversion with amiodarone and combined gluconic acid drug in patients with atrial fibrillation. The efficiency of rhythm restoration within 48 hours by combined administration of amiodarone and gluconic acid drug was comparable to the efficiency of the reference amiodarone (68.0 and 64.4 %, respectively). The combination therapy was more effective regarding reduction of heart rate and additional antihypertensive effect than monotherapy with amiodarone. Amiodarone usage combined with gluconic acid drug does not cause clinically significant QT interval prolongation, thus increasing the safety profile of amiodarone.

Key words: atrial fibrillation, amiodarone, gluconic acid combined medication.