

УДК 616.12-008.318

## МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ЭМОКСИПИНОМ И ПРЕДУКТАЛОМ У ПАЦИЕНТОВ С ЖЕЛУДОЧКОВЫМИ НАРУШЕНИЯМИ РИТМА СЕРДЦА

Котляров А.А.<sup>1</sup>, Чибисов С.М.<sup>2</sup>, Мосина Л.М.<sup>1</sup>, Карякина Т.Н.<sup>1</sup>,  
Куликов С.И.<sup>2</sup>

*ГОУВПО «Мордовский государственный университет  
им. Н.П. Огарева», кафедра госпитальной терапии<sup>1</sup>,  
Российский университет дружбы народов, кафедра общей и  
патологической физиологии<sup>2</sup>*

Подробная информация об авторах размещена на сайте  
«Учёные России» - <http://www.famous-scientists.ru>

**Обследовано 45 пациентов (25 мужчин и 20 женщин) с ИБС в возрасте от 42 до 73 лет, имеющих разные формы желудочковых нарушений ритма сердца.**

**Применение комбинированной терапии эмоксипином и предукталом в сочетании с антиаритмическими препаратами потенцирует действие этих препаратов. Действие эмоксипина приводит к более выраженному положительному эффекту.**

Желудочковые нарушения ритма сердца являются ведущими предикторами внезапной аритмической смерти и поэтому совершенно обоснованно требуют активного лечения (Белоусов Ю.Б., 2000; Мазур Н.А. и др., 2003; Сулимов В.А., 2004). Результаты исследования CAST, завершённого в 1989 году и других исследований, последовавших за ним, продемонстрировали, что большинство антиаритмических препаратов (IA, IB, IC класс,  $\beta$ -блокаторы с адреномиметической активностью, блокаторы медленных кальциевых каналов) могут увеличивать риск внезапной смерти при применении их пациентами после инфаркта миокарда и/или систолической дисфункцией левого желудочка (Голицын С.П., 2002). Относительную безопасность продемонстрировали  $\beta$ -адреноблокаторы без адреномиметической активности и препараты III класса (амиодарон, соталол).

Одним из методов совершенствования противоаритмической терапии может быть включение в схему лечения препаратов, улучшающих метаболизм кардиомиоцитов. Патогенетически это кажется вполне обоснованным, так как возникновение аритмий обусловлено изменением электрофизиологических свойств клеточной

мембраны на фоне патологического процесса в миокарде (Вахляев В.Д. и др., 2000). Поэтому применение средств, оказывающих мембранопротекторное действие, может позволить увеличить эффективность и безопасность антиаритмических средств. Фармакокомитетом России разрешено применение таких препаратов как эмоксипин и предуктал при хронической ишемической болезни сердца в качестве препаратов, улучшающих метаболизм миокарда. Однако остаётся неясным насколько целесообразно использование метаболических средств у пациентов с ИБС, осложнившейся нарушением ритма сердца.

**Цель:** изучить влияние эмоксипина и предуктала на эффективность лечения желудочковых нарушений ритма у больных ИБС.

### Материалы и методы

В исследование включено 45 пациентов с хроническими формами ИБС (25 мужчин и 20 женщин) в возрасте от 42 до 73 лет, средний возраст обследованных –  $52 \pm 1,2$  года. Все больные имели нарушения ритма в виде частой, парной или другой прогностически неблагоприятной желудочковой экстрасистолы. У части боль-

ных при первичном обследовании были зарегистрированы также наджелудочковые экстрасистолы, пароксизмы наджелудочковой тахикардии, фибрилляции предсердий.

Изучались следующие параметры:

1. По суточному мониторингованию ЭКГ: минимальная и максимальная ЧСС, желудочковые и наджелудочковые нарушения ритма.

2. Биохимические показатели крови: общий холестерин, АлТ, АсТ.

3. Результаты ЭХО-КГ: конечный систолический и конечный диастолический размеры, фракция выброса.

4. Дисперсия интервала QT.

Всем больным перечисленные показатели регистрировались при поступлении в стационар для диагностики вида нарушений сердечного ритма и отбора для дальнейшего наблюдения. При необходимости проводилась коррекция общепринятой терапии ИБС, включающей нитраты, ингибиторы АПФ, антагонисты кальция дигидропиридинового ряда, антиагреганты. С целью купирования желудочковых нарушений ритма назначался один из антиаритмических препаратов. В качестве антиаритмиков использовались: атенолол (100 мг/сут,  $n=11$ ), этализин (150 мг/сут,  $n=7$ ), аллапинин (75 мг/сут,  $n=11$ ), кордарон (600 мг/сут,  $n=10$ ), ритмонорм (300 мг/сут,  $n=3$ ), верапамил (240 мг/сут,  $n=3$ ). Все антиаритмические препараты кроме кордарона назначались пациентам в течение 5 дней. Кордарон, учитывая его фармакокинетику, назначали более длительно. В среднем 10-12 дней до появления признаков насыщения (снижение ЧСС менее 60 в минуту или удлинение интервала Q-T на ЭКГ. Больным с сохраняющимися желудочковыми нарушениями ритма к получаемой терапии дополнительно назначался предуктал в суточной дозе 60 мг внутрь или эмоксипин в суточной дозе 60 мг внутривенно. Контрольное исследование проводилось через 5 дней комбинированного приема антиаритмика с метаболическим препаратом.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета статистических программ Excel 2002. Математическая обработка вклю-

чала расчёты средних арифметических значений ( $M$ ), их ошибок ( $m$ ), достоверности различия средних арифметических ( $p$ ) с помощью  $t$ -критерия Стьюдента, а также критерия  $s^2$ .

### Результаты и обсуждение

Большинство ААП оказывают отрицательное хронотропное действие. При тахиаритмиях такое влияние необходимо, но если нарушения ритма возникают на фоне нормального или сниженного автоматизма синусового узла, применение ААП может ухудшить течение заболевания.

Предуктал достоверно в отличие от эмоксипина увеличивает минимальную ЧСС в комбинации с атенололом и кордароном, т.е. ослабляет отрицательный хронотропный эффект указанных антиаритмиков. Метаболические средства не изменяют влияние ААП на максимальную ЧСС.

При использовании предуктала и эмоксипина в комбинации с этаизином и аллапинином не выявлено влияния метаболических средств на хронотропный эффект антиаритмиков ни по уровню минимальной, ни максимальной ЧСС.

Наджелудочковые нарушения ритма сердца (ННРС) являются независимым фактором повышения риска смерти у различных категорий кардиологических больных. Они были зарегистрированы во всех группах больных. Объективными критериями противоаритмической активности препаратов считали как абсолютное уменьшение количества наджелудочковых НРС, так и количества больных у которых зарегистрировано уменьшение числа наджелудочковых экстрасистол (НЖЭ) на 70% и более по сравнению с исходным уровнем.

В проведённом исследовании выявлено потенцирующее влияние эмоксипина на противоаритмическую активность всех изучаемых препаратов при НЖЭ, в большей мере кордарона и аллапинина. Предуктал усиливал антиаритмическую активность только кордарона и аллапинина. Достоверного различия во влиянии эмоксипина и предуктала на активность ААП не выявлено (табл. 1).

**Таблица 1.** Антиаритмический эффект ААП и их комбинаций с метаболическими средствами при наджелудочковой экстрасистолии.

| Препараты                         | Число больных с НЖЭ | Количество больных с 70% антиаритмическим эффектом |            |
|-----------------------------------|---------------------|----------------------------------------------------|------------|
|                                   |                     | ААП                                                | ААП+МС     |
| Атенолол+эмоксипин (n=5)          | 4                   | 4 (100%)*                                          | 4 (100%)*  |
| Атенолол+предуктал (n=6)          | 2                   | 1 (50%)                                            | 1 (50%)    |
| Кордарон+эмоксипин (n=5)          | 2                   | 1 (50%)                                            | 2 (100%)*  |
| Кордарон+предуктал (n=5)          | 4                   | 2 (50%)                                            | 3 (75%)    |
| Этализин+эмоксипин (n=4)          | 1                   | 1 (100%)                                           | 1 (100%)   |
| Этализин+предуктал (n=3)          | 2                   | 2 (100%)                                           | 2 (100%)   |
| Аллапинин+эмоксипин (n=6)         | 3                   | 1 (33%)                                            | 3 (100%)*  |
| Аллапинин+предуктал (n=5)         | 2                   | 1 (50%)                                            | 2 (100%)   |
| Все антиаритмики+эмоксипин (n=22) | 10                  | 7 (70%)*                                           | 10 (100%)* |
| Все антиаритмики+предуктал (n=23) | 10                  | 6 (60%)                                            | 8 (80%)*   |

Примечание: \* - отличие достоверно, по сравнению с исходными данными при  $p < 0,05$ , НЖЭ – наджелудочковая экстрасистолия; в % противоаритмический эффект, рассчитанный к числу больных с НЖЭ, ААП – антиаритмический препарат, МС – метаболическое средство

Основной задачей исследования было изучение влияния эмоксипина и предуктала на противоаритмическую активность выбранных ААП при желудочковых нарушениях ритма (ЖНР) сердца. Эффективность лечения оценивалась по следующим критериям: оценка количества больных, у которых зарегистрировано уменьшение числа желудочковых экстрасистол

(ЖЭ) на 70% по сравнению с исходом и по снижению абсолютного числа ЖНР.

В таблице 2 представлены данные об эффективности антиаритмических препаратов и их комбинаций с эмоксипином и предукталом у больных желудочковой экстрасистолией, проанализированную по 70% критерию снижения количества ЖЭ у пациентов с ИБС.

**Таблица 2.** Эффективность антиаритмических препаратов и их комбинаций с метаболическими средствами у больных с желудочковыми экстрасистолами

| Препараты                               | Число больных с ЖЭ | Количество больных с 70% антиаритмическим эффектом |            |
|-----------------------------------------|--------------------|----------------------------------------------------|------------|
|                                         |                    | ААП                                                | ААП+МС     |
| Атенолол(100мг/сут)+эмоксипин(60мг/сут) | 5                  | 2 (40%)                                            | 5*# (100%) |
| Атенолол(100мг/сут)+предуктал(60мг/сут) | 6                  | 2 (33%)                                            | 2 (33%)    |
| Кордарон(600мг/сут)+эмоксипин(60мг/сут) | 5                  | 3 (60%)                                            | 5* (100%)  |
| Кордарон(600мг/сут)+предуктал(60мг/сут) | 5                  | 5* (100%)                                          | 5* (100%)  |
| Этализин(150мг/сут)+эмоксипин(60мг/сут) | 4                  | 4* (100%)                                          | 4*(100%)   |
| Этализин(150мг/сут)+предуктал(60мг/сут) | 3                  | 2 (66%)                                            | 3*(100%)   |
| Аллапинин(75мг/сут)+эмоксипин(60мг/кг)  | 3                  | 3* (100%)                                          | 3*(100%)   |
| Аллапинин(75мг/сут)+предуктал(60мг/сут) | 5                  | 4*(80%)                                            | 4*(80%)    |
| Все антиаритмики+эмоксипин(60мг/сут)    | 23                 | 17*(74%)                                           | 23*(100%)  |
| Все антиаритмики+предуктал(60мг/сут)    | 22                 | 16*(72%)                                           | 17*(77%)   |

Примечание: \* - отличие достоверно, по сравнению с исходными данными при  $p < 0,05$ , # - отличие достоверно, по сравнению с антиаритмическим препаратом при  $p < 0,05$ ; ЖЭ – желудочковая экстрасистолия; ААП – антиаритмический препарат, МС – метаболическое средство.

Как видно из таблицы, эмоксипин потенцирует антиаритмическую активность атенолола и кордарона. Назначение

атенолола в сочетании с эмоксипином привело к достоверному уменьшению числа больных с желудочковыми экстрасис-

толами по сравнению с исходным количеством и значительному снижению по сравнению с приёмом только атенолола с 60% до 0% (полное купирование) (табл. 2). При использовании эмоксипина в сочетании с кордароном отмечено достоверное уменьшение числа больных с ЖЭ по сравнению с исходом и уменьшение на 40% по сравнению с приёмом только кордарона (табл. 2). При лечении этацизином и аллапинином отмечена высокая антиаритмическая эффективность самих препаратов (100%). Добавление эмоксипина не могло привести к увеличению числа больных с антиаритмическим эффектом (снижением числа ЖЭ более чем на 70%).

Использование предуктала в группе больных, получавших атенолол и аллапинин, не привело к достоверному уменьшению числа больных с ЖЭ. В группе больных получавших комбинированную терапию кордароном и предукталом антиаритмик проявил высокую противоаритмическую активность, у всех пациентов количество ЖЭ уменьшилось более чем на 70%. Поэтому добавление предуктала не отразилось на результатах лечения. В группе больных, получающих этацизин, число больных с ЖЭ уменьшилось не достоверно. Предуктал усилил антиаритмический эффект ААП (у всех пациентов купировались ЖЭ) (табл. 2).

Анализирую влияние метаболических средств на противоаритмическую активность всех ААП, применявшихся в исследовании, установлено, что эмоксипин в отличие от предуктала потенцирует активность антиаритмиков в целом.

В ходе проведенного исследования выявлено следующее влияние метаболических средств на изменение абсолютного количества желудочковых экстрасистол различных градаций при лечении ААП. В группах больных, получавших комбинированную терапию атенололом либо кордароном с эмоксипином, добавление метаболического средства сопровождалось полным купированием ЖЭ IV градации и достоверным снижением количества ЖЭ I, II градации на 93-99% по сравнению с исходным количеством. В то время как лечение только антиаритмиками только снижало количество ЖЭ IV градации по сравне-

нию с исходным уровнем на 70 и 98% соответственно. В группах больных получавших комбинированную терапию этацизином либо аллапинином с эмоксипином добавление антиоксиданта приводило к полному купированию ЖЭ всех градаций. Лечение только антиаритмиками сопровождалось не полным, но достоверным снижением количества ЖЭ I, II и IV градаций в среднем на 70-80%.

В группах больных получавших в качестве метаболической терапии предуктал лечение только атенололом снижало количество ЖЭ I-II градации на 50%, IV градации на 30% по сравнению с исходным количеством. Лечение комбинацией атенолола и предуктала привело к дальнейшему снижению количества ЖЭ I-II градации на 60%, а IV градации на 80%. В группе больных получавших кордарон отмечалось достоверное по сравнению с исходными данными снижение ЖЭ всех градаций на 96%, добавление предуктала к ААП сопровождалось полным купированием ЖЭ всех градаций. При использовании этацизина отмечено достоверное по сравнению с исходными данными уменьшение числа ЖЭ на 80% (ЖЭ I, II градации на 93%, ЖЭ IV градации на 65%). После добавления предуктала ЖЭ всех градаций купировались полностью. Комбинирование предуктала с аллапинином также усиливает эффект антиаритмика. Включение предуктала в схему лечения снизило число ЖЭ I, II градации по сравнению с исходным уровнем с 33% до 6%, ЖЭ IV градации с 30% до 13%.

Многие антиаритмические препараты угнетают сократительную способность миокарда, что ограничивает их использование при хронической сердечной недостаточности. Поэтому представляло интерес оценить влияния эмоксипина и предуктала на основные гемодинамические параметры — конечный систолический размер, конечный диастолический размер, фракцию выброса при лечении наиболее часто используемыми антиаритмическими препаратами.

Применение эмоксипина на фоне антиаритмической терапии приводило к следующим изменениям параметров центральной гемодинамики: уменьшению

КДР сердца при комбинировании с ателололом и кордароном, увеличению ФВ при комбинировании с ателололом и аллапинином. Предуктал положительно влияет на гемодинамические эффекты кордарона (повышался КСР и ФВ на фоне приёма комбинации) (рис. 1, 2, 3).

Важную роль в определении прогноза у больных с ИБС, особенно перенесших инфаркт миокарда, играет оценка дисперсии интервала QT. Часто используемые в клинической практике антиаритмические препараты (хинидин, новокаиномид, лидокаин, пропафенон, соталол, кордарон и др.) способны удлинять QT и приводить к увеличению риска развития тахикардии типа “torsades de pointes. Кроме того, к удлинению интервала QT могут привести метаболические нарушения (Бутаев Т.Д., Трешкур Т.В., 2002). Представляло интерес оценить влияние метаболических средств—эмоксипина и предуктала на дисперсию интервала QT при лечении антиаритмиками различных классов - ателололом, кордароном и этацизином.

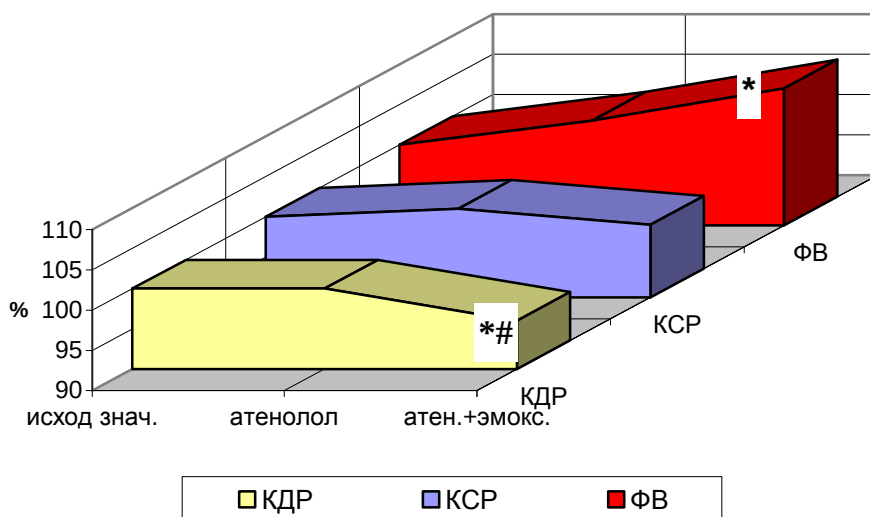
Применение эмоксипина в комбинации с ателололом существенно не отразилось на динамике QTd. Дисперсия интервала QT достоверно уменьшалась на фоне

комбинированного приёма ателолола с предукталом по сравнению с приёмом только ателолола. Применение эмоксипина и предуктала в комбинации с ателололом достоверно не отразилось на динамике QTdc (рис. 4).

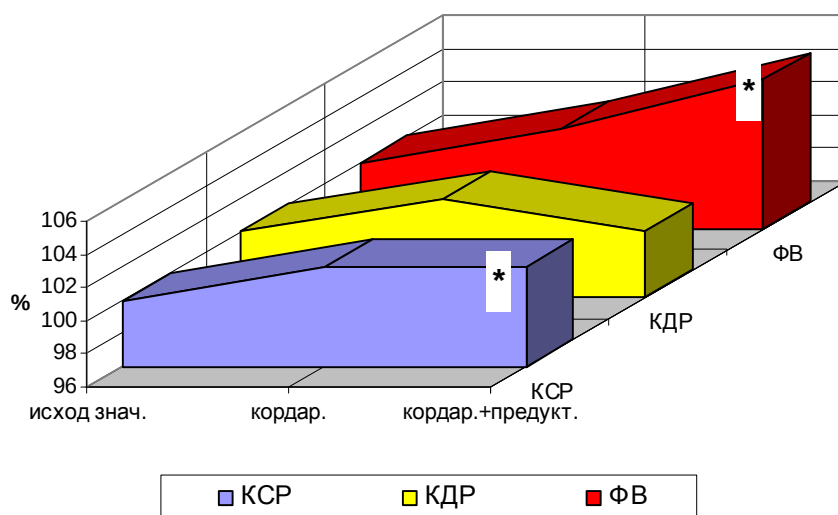
При анализе влияния кордарона и его комбинации с предукталом и эмоксипином не выявлено достоверного влияния на величину дисперсии интервала QT и скорректированной дисперсии интервала QT.

Применение этацизина и его комбинации с предукталом достоверно не влияет на дисперсию интервала QT и скорректированную дисперсию QT (см. рис. 5). Приём этацизина с эмоксипином приводит к достоверному уменьшению QTdc по сравнению с исходными данными. Назначение предуктала достоверно не влияло на величину дисперсии QTdc.

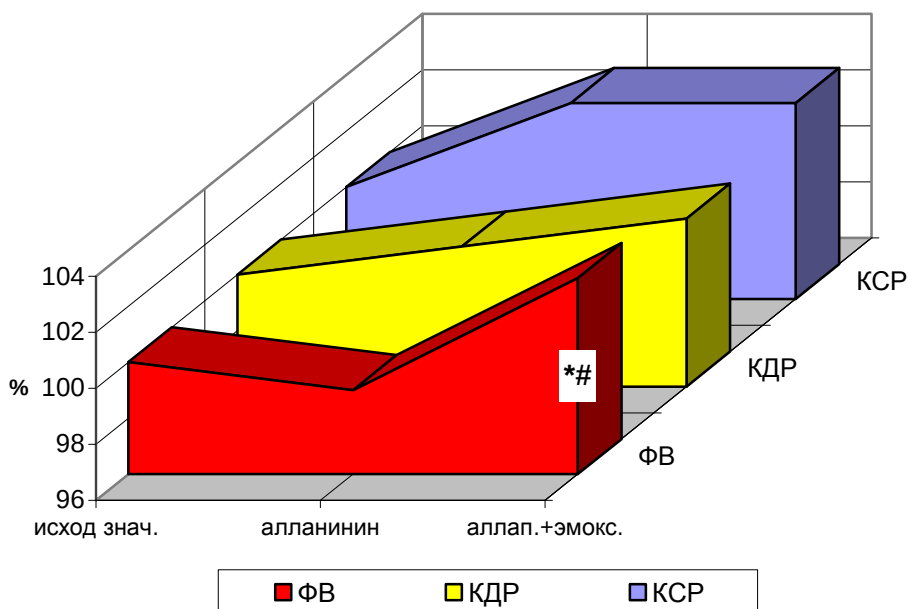
Таким образом, выявлено достоверное уменьшение дисперсии интервала QT на фоне комбинированного приёма предуктала с ателололом по сравнению приёмом ателолола. При использовании эмоксипина с этацизином отмечалось достоверное уменьшение скорректированной дисперсии интервала QT по сравнению с исходными данными.



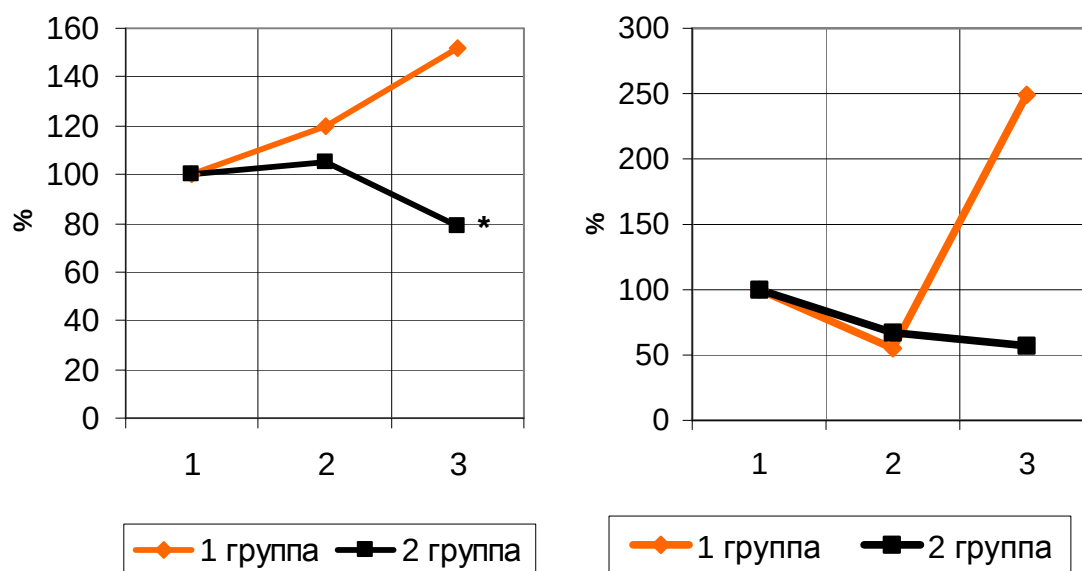
**Рис. 1.** Влияние эмоксипина на основные гемодинамические параметры на фоне лечения ателололом. Примечание: КСР – конечный систолический размер, КДР – конечный диастолический размер, ФВ – фракция выброса, \*- отличие достоверно по сравнению с исходными данными при  $p < 0,05$ , # -отличие достоверно по сравнению с назначением антиаритмика



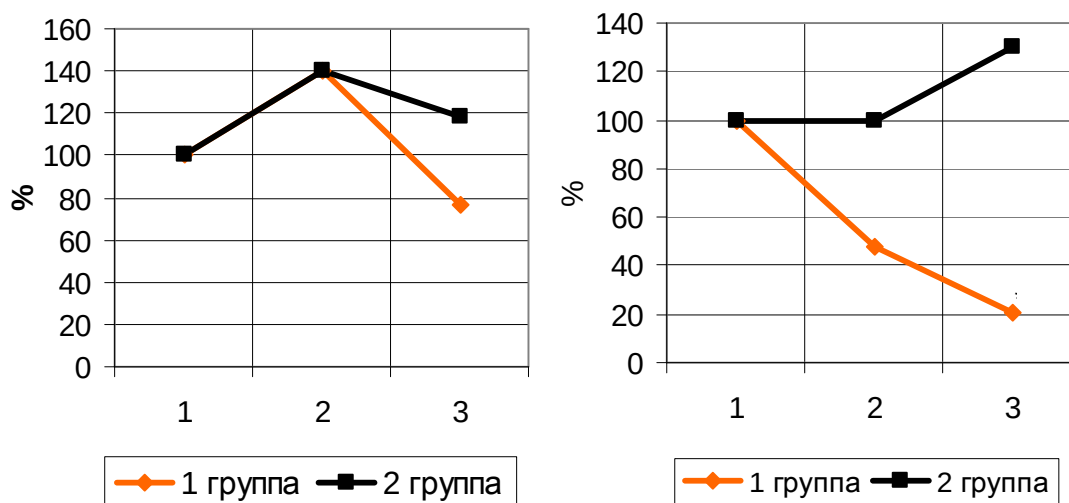
**Рис. 2.** Влияние предуктала на основные гемодинамические параметры на фоне лечения кордароном. Примечание: КСР – конечный систолический размер, КДР – конечный диастолический размер, ФВ – фракция выброса, \*- отличие достоверно по сравнению с исходными данными при  $p < 0,05$



**Рис. 3.** Влияние эмоксипина на основные гемодинамические параметры на фоне лечения аллапинином. Примечание: КСР – конечный систолический размер, КДР – конечный диастолический размер, ФВ – фракция выброса, \*- отличие достоверно по сравнению с исходными данными при  $p < 0,05$ , # -отличие достоверно по сравнению с назначением антиаритмика



**Рис. 4.** Изменение дисперсии интервала QT и скорректированной дисперсии QT на фоне лечения атенололом (100 мг/сут) в комбинации с эмоксипином (60 мг/сут) и предукталом (60 мг/сут) (в % к исходным показателям). Примечание: 1 группа – атенолол+эмоксипин, 2 группа – атенолол+предуктал, \* - отличие достоверно при  $P < 0,05$  по сравнению с атенололом



**Рис. 5.** Изменение дисперсии интервала QT и скорректированной дисперсии интервала QT на фоне лечения этацизин (150 мг/сут) в сочетании с эмоксипином (60 мг/сут) и предукталом (60 мг/сут) (в % к исходным показателям). Примечание: 1 группа – этацизин+эмоксипин, 2 группа – этацизин+предуктал

### Выводы

1. Эмоксипин (60 мг/сут) и предуктал (60 мг/сут) не влияют на хронотропные эффекты антиаритмических препаратов при назначении больным с ИБС и нарушениями ритма сердца.

2. Эмоксипин (60 мг/сут), в отличие от предуктала (60 мг/сут), увеличивает

эффективность противоаритмической терапии при наджелудочковой экстрасистолии и желудочковых нарушениях ритма у больных ИБС.

3. При комбинировании антиаритмических препаратов с эмоксипином (60 мг/сут) и предукталом (60 мг/сут) не происходит ухудшения показателей парамет-

ров центральной гемодинамики. При назначении атенолола (100 мг/сут) и аллапинина (75 мг/сут) в комбинации с эмоксипином (60 мг/сут); кордарона (600 мг/сут) с предукталом (60 мг/сут) фракция выброса увеличивается по сравнению с исходным значением.

4. Назначение комбинаций антиаритмических препаратов с эмоксипином (60 мг/сут) и предукталом (60 мг/сут) не приводит к развитию электрической нестабильности миокарда, оцениваемой по дисперсии интервала QT.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Белоусов Ю.Б. Амиодарон и доказательная медицина. // Клиническая фармакология и терапия. - 2000. - Т.9, №4. - С. 1-4.
2. Сулимов В.А. Внезапная сердечная смерть. - М.:Боргес, 2004. - 218 с.

3. Внезапная сердечная смерть. Рекомендации всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК). Группа экспертов в составе: Мазур Н.А., Голицын С.П., Довгалецкий П.Я. и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2003. - №3. - 95-104.

4. Голицын С.П. Грани пользы и риска в лечении желудочковых нарушений ритма сердца // Сердце. - 2002. - Т.4. - №2(2). - С.57-64.

5. Вахляев В.Д., Недоступ В.А., Царегородцев Д.А., Мазинг Ю.М. Роль гуморальных факторов в патогенезе аритмий сердца // Российский медицинский журнал. -2000. - №2. - С.54-56.

6. Бутаев Т.Д., Трешкур Т.В., Овечкина М.А. Врожденный и приобретенный синдром удлиненного интервала Q-T. С-Петербург. - 2002.- 48 с.

#### METABOLIC THERAPY AT PATIENTS WITH INFRINGEMENTS OF A RHYTHM OF HEART

Kotlyarov A.A.<sup>1</sup>, Chibisov S.M.<sup>2</sup>, Mosina L.M.<sup>1</sup>, Karyakina T.N.<sup>1</sup>, Kulikov S.I.<sup>2</sup>  
*The Mordovian state university it. N.P.Ogareva, faculty of hospital therapy*<sup>1</sup>,  
*The Russian university of friendship of people, faculty of the general pathology and pathological physiology*<sup>2</sup>

45 patients (25 men and 20 women) with ischemic illness of heart in the age of from 42 till 73 years having different forms of infringements of a rhythm of heart are surveyed.

Application of the combined therapy by metabolic preparations in a combination with different anti-arrhythmic drugs strengthens action of the last.