

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

*О. Ю. Бодулев*

*ВДНЗ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава*

## **Резюме**

У статті наведено результати дослідження ефективності метаболічного прекондиціонування 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, прекондиціонування 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 деполяризації 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, зокрема 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 заслугоує 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 перекисного 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 до калієвого каналу KCNH2, 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 діб 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 пересердь.

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 5 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 діб, бісопролол 5 мг/добу тривало та варфарин у дозуванні, що забезпечувало цільове МНВ на рівні 2,0-3,0, протягом 30 діб. 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 використовувався 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 контрольної групи.

**Таблиця 1. Вікові та гендерні особливості груп**

Особливості	Етилметил-гідроксипіридину сукцинат (Нікомекс)	Контроль
Чоловіки	52,4%	42,9%
Жінки	47,6%	57,1%
Вік	69,24±6,26	67,38±6,76

**Таблиця 2. Розподіл супутньої патології**

Патологія	Етилметил-гідроксипіридину 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; ( $\phi=0,587$ ). Пізні (від 1 доби до виписки зі стаціонару) становили відповідно 7,761% (n=2) та 10,7% (n=3); ( $\phi=0,475$ ).

### 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 хемореактивный 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.

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 прекодиціонуванні міокарда вірогідно зростає.

2. Метаболічне прекодиціонування міокарда поєднанням етилметилгідроксипіридину сукцинату (Нікомекс) та аспарагінатами калію та магнію збільшує кількість спонтанних відновлень ритму в пацієнтів із пароксизмальною фібриляцією передсердь.

3. Кількість ранніх та пізніх рецидивів ФП між дослідною та контрольною групами статистично не відрізнялася, що може бути пов'язано з припиненням метаболічного впливу в постконверсійному періоді.

4. Механізм впливу етилметилгідроксипіридину сукцинату (Нікомекс) в пацієнтів із фібриляцією передсердь вірогідно зумовлений модуляцією трансмембранних іонних струмів та потребує подальшого дослідження.

# НІКОМЕКС

ЕТИЛМЕТИЛГІДРОКСИПІРИДИНУ  
СУКЦИНАТ

Розчин для ін'єкцій 50 мг/мл по 2 мл №10, 5 мл №5

**Антиоксидант для  
нейро- та кардіопротекції**



Р.П. №UA/15072/01/01



**Nikopharm**

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу НІКОМЕКС (НИКОМЕХ).

**Склад:** діюча речовина: етилметилгідроксипіридину сукцинат; 1 мл розчину містить етилметилгідроксипіридину сукцинату 50 мг; *допоміжні речовини:* натрію метабісульфіт (E 223), вода для ін'єкцій. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Основні фізико-хімічні властивості:** прозора безбарвна або злегка жовтувата рідина. **Фармакокоотерапевтична група.** Засоби, що впливають на нервову систему. Код АТХ N07X X. **Клінічні характеристики.** **Показання.** Гострі порушення мозкового кровообігу; черепно-мозкова травма, наслідки черепно-мозкових травм; дисциркуляторна енцефалопатія; нейроциркуляторна дистонія; легкі когнітивні порушення атеросклеротичного генезу; тривожні розлади при невротичних і неврозоподібних станах; гострий інфаркт міокарда (з першої доби), в складі комплексної терапії; первинна відкритокутова глаукома різних стадій, в складі комплексної терапії; купірування абстинентного синдрому при алкоголізмі з переважанням неврозоподібних і нейроциркуляторних порушень; гостра інтоксикація антипсихотичними засобами; гострі гнійно-запальні процеси у черевній порожнині (гострий некротичний панкреатит, перитоніт), у складі комплексної терапії. **Протипоказання.** Гостра печінкова або ниркова недостатність, підвищена індивідуальна чутливість до препарату, дитячий вік, вагітність, період годування груддю. **Діти.** Безпека та ефективність застосування препарату дітям не встановлені, тому Нікомекс не застосовують цій категорії пацієнтів. **Передозування.** При передозуванні можлива сонливість. Лікування – дезінтоксикаційна терапія. **Термін придатності.** Термін придатності лікарського засобу в оригінальній упаковці – 2 роки. Термін придатності після відкриття ампули. Невикористаний вміст ампули слід знищити, його не можна використовувати для подальшого застосування. Термін придатності після розведення. З мікробіологічної точки зору препарат слід застосовувати негайно. Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 °С. Для захисту від дії світла ампули тримати в зовнішній паці. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Несумісність.** Препарат не слід змішувати з іншими лікарськими засобами. Використовувати тільки розчинники, вказані в інструкції. Упаковка. По 2 мл в ампулах скляних № 10 (5x2) у блістерах в паці з картону. По 5 мл в ампулах скляних № 5 (5x1) у блістері в паці з картону. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Заявник.** ТОВ «ФАРМАСЕЛ». **Місцезнаходження заявника.** Україна, 07850, Київська обл., Бородянський р-н, смт Клавдієво-Тарасове, вул. Карла Маркса, 44 б. **Виробник.** АТ «Лекхім-Харків». Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Україна, 61115, м. Харків, вул. Сімнадцятого Партз'їзду, 36.

Наведена інформація призначена для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики. За додатковою інформацією звертайтеся: тел.: (044) 498-28-80, e-mail: office@nikopharm.com.ua