УДК 615.222:615.27:616.12-008.318

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ МЕКСИКОРА НА АНТИАРИТМИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ АЛЛАПИНИНА ПРИ СОЧЕТАННЫХ НАРУШЕНИЯХ РИТМА СЕРДЦА

[1]Котляров А.А., [2]Дмитриева О.А., [2]Карякина Т.Н., [1]Барабанова Л.И.

[1]Обнинский институт атомной энергетики – филиал ФГАОУВПО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», Обнинск, e-mail: kaa97@rambler.ru;
[2]ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», Саранск, e-mail: dep-general@adm.mrsu.ru

Представлены результаты исследования комбинированного применения антиаритмического препарата «Аллапинин» и цитопротектора мексикора. Обследовано 60 больных с различными нарушениями ритма сердца (средний возраст 51,6 ± 1,9 года). Первой группе (n = 30) назначали мексикор (300 мг/сут внутривенно капельно на 200 мл изотонического раствора хлорида натрия) и аллапинин (37,5–75 мг/сут per os), второй группе (n = 30) – аллапинин (37,5–75 мг/сут per os) на фоне базисной терапии основного заболевания. Показано, что включение в терапию мексикора привело к более выраженному антиаритмическому эффекту как в отношении наджелудочковой, так и желудочковой эктопической активности по сравнению с монотерапией аллапинином. На фоне комбинированной терапии аллапинином и мексикором выявлено улучшение систолической функции левого желудочка и не зафиксировано патологических изменений параметров ЭКГ.

Ключевые слова: нарушения ритма сердца, ишемическая болезнь сердца, аллапинин, мексикор

STUDY OF THE INFLUENCE OF MEXICOR ON THE ANTIARRHYTHMIC ACTIVITY OF ALLAPININ

[1]Kotlyarov A.A., [2]Dmitrieva O.A., [2]Karyakina T.N., [1]Barabanova L.I.

[1]Institute Nuclear Power Energy National Research Nuclear University «Moscow Engineering Physics Institute», Obninsk, e-mail: kaa97@rambler.ru;
[2]The Mordovian N.P. Ogarev State University, Saransk, e-mail: dep-general@adm.mrsu.ru

Results of research of the combined application antiarrhythmic drag allapinin and a cytoprotector mexicor are presented. 60 patients with various infringements of a rhythm of heart (average age 51,6 ± 1,9 year). To the first group(n = 30) appointed mexicor (300 mg/sut intravenously to 200 ml of an isotonic solution of chloride of sodium) and allapinin (37,5–75 mg/sut per os), the second group (n = 30)– allapinin (37,5–75 mg/sut per os) against basic therapy of the basic disease. It is shown that inclusion in therapy mexicor has led more expressed antiarrhythmic effect in comparison with monotherapy allapinin that was shown as in the relation supraventricular and ventricular arrhythmia.

Keywords: arrhythmias, allapinin, mexicor

Перспективным направлением фармакотерапии аритмий является комбинированное применение антиаритмических препаратов с антиоксидантами, воздействующими на метаболические факторы аритмогенеза. Экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют о наличии у представителя группы антиоксидантов – оксиэтилметилгидроксипиридина сукцината к антиаритмической активности, а также способности уменьшать кардионегативные эффекты антиаритмических препаратов [1, 2, 3]. Антиаритмиком I класса, широко используемым в клинике в настоящее время, является аллапинин. Преимущества данного препарата сводятся к тому, что он не угнетает функции синусового узла, не оказывает отрицательного инотропного действия на миокард, не изменяет системного артериального давления. Но, несмотря на длительный период использования аллапинина в клинической практике, сведения о результатах его применения до настоящего времени немногочисленны и часто противоречивы, что определяет необходимость дальнейшего исследования [4, 5].

Цель исследования – изучить целесообразность комбинирования аллапинина и лекарственной формы оксиэтилметилгидроксипиридина сукцината – мексикора – при лечении больных с сочетанными нарушениями ритма сердца.

Материал и методы исследования

Проведено клиническое обследование 60 больных с различными нарушениями ритма сердца, находившихся в момент включения в исследование в отделении нарушений ритма и проводимости сердца МУЗ «ГКБ № 4» г. Саранска. Методом «конвертов» пациенты случайным образом были распределены на две группы по 30 человек. Первой группе назначали мексикор (300 мг/сут внутривенно капельно на 200 мл изотонического раствора хлорида натрия) и аллапинин (37,5–75 мг/сут per os), второй группе – аллапинин (37,5–75 мг/сут per os) на фоне базисной терапии. Базисная терапия включала препараты для лечения ИБС и АГ (эналаприл 10–20 мг/сут, ацетилсалициловую кислоту 100 мг/сут, метопролол 25–100 мг/сут). Длительность лечения составила 10 дней.

Для оценки эффективности лечения изучены: параметры электрокардиографии (ЭКГ), суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру (ХМ ЭКГ), эхокардиографии (ЭхоКГ). Обследования выполнялись до начала терапии и через 10 дней лечения.

Запись ЭКГ осуществляли с помощью регистратора Fukuda Denshi Cardimax FX 326U. При анализе ЭКГ учитывали: частоту сердечных сокращений (ЧСС), длительность интервалов PQ, QTmin, QTmax, ΔQT, QTc, комплекса QRS.

Для ХМ ЭКГ использовалась экспертная система «Миокард-Холтер». При оценке данных ХМ ЭКГ анализировали ЧССmin, ЧССmax, количество наджелудочковых экстрасистол (НЖЭ), желудочковых экстрасистол (ЖЭ), пароксизмов наджелудочковой тахикардии (НЖТ), желудочковой тахикардии (ЖТ).

ЭхоКГ проводилась при помощи ультразвукового сканера «Xario» SSA-660A фирмы «TOSHIBA» в одномерном (М) и двухмерном (В) режимах. Визуализация структур сердца осуществлялась из парастернальной и верхушечной позиций. При ЭхоКГ определяли: размер левого предсердия (ЛП, см); конечный диастолический размер левого желудочка (КДР, см); конечный систолический размер ЛЖ (КСР, см); фракцию выброса (ФВ,%): ФВ = УО/КДО×100 (норма: 55–75%). КДР и КСР ЛЖ, ФВ определяли по методу Teicholz.

Кроме того, учитывали возникновение нежелательных явлений на фоне терапии (головокружение, головная боль, ощущение тяжести в голове, замедление внутрижелудочковой проводимости, аритмогенное действие терапии, патологическое изменение ЧСС).

Полученные результаты обработаны с помощью пакета статистических программ Microsoft Office 2007. Математическая обработка включала расчет средних арифметических данных (М), ошибок средних арифметических (m), достоверности различия средних арифметических (p) с помощью t-критерия Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

1 группу составили 8 мужчин и 22 женщины, средний возраст 53 ± 2 года; 2 группу – 10 мужчин и 20 женщин, средний возраст – 51 ± 3 года.

Исходно диагностированы различные нарушения ритма сердца. В 1 группе: наджелудочковые экстрасистолы (НЖЭ) у 20 (67%) человек, в том числе редкие – у 8 (27%), частые – 12 (40,0%), желудочковые экстрасистолы (ЖЭ) у 16 (53,3%). ЖЭ I градации по классификации Lown регистрировались у 2 (6,7%) пациентов, II градации – у 3 (10,0%), III градации – у 5 (16,7%), IV A градации – у 2 (6,7%), IV B градации – у 3 (10%); V градации, или пароксизмы желудочковой тахикардии (ЖТ) у 1 (3,3%), пароксизмы наджелудочковой тахикардии (НЖТ) у 9 (30,0%), фибрилляции предсердий (ФП) у 7 (23,3%). Во второй группе: НЖЭ у 26 (86,7%) человек, в том числе редкие – 11 (36,7%), частые – 15 (50,0%), ЖЭ у 18 (60,0%), из них по классификации Lown I градации – 8 (26,7%), II градации – 7 (23,3%), III градации – 1 (3,3%), IV B градации – 2 (6,7%); V градации (или ЖТ) – 5 (16,7%), НЖТ – 15 (50,0%), ФП – 13 (43,3%), ТП – 3 (10,0%) (рис. 1).

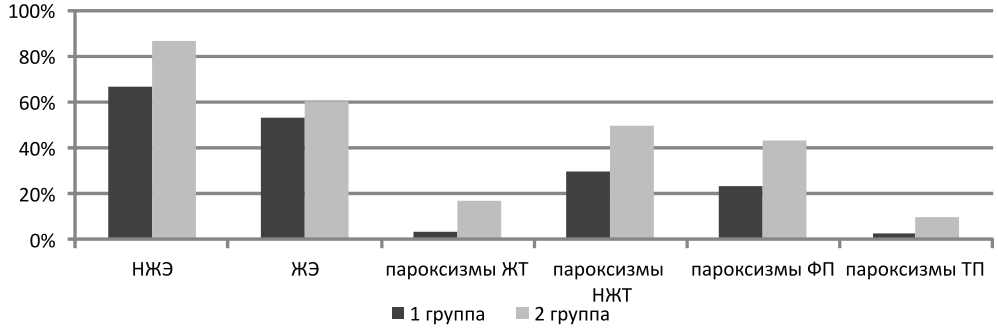

Рис. 1. Нарушения ритма сердца у пациентов при включении в исследование. Обозначения: НЖЭ – наджелудочковые экстрасистолы; Ж – желудочковые экстрасистолы; НЖТ – наджелудочковая тахикардия; ЖЭ – желудочковая тахикардия; ФП – фибрилляция предсердий; ТП – трепетание предсердий

В 1 группе у 13 (43%) пациентов НРС протекали на фоне нарушений автоматизма синусового узла и проводимости сердца. У 5 (17%) больных выявлена дисфункция синусового узла (ДСУ). Из них у 3 (10%) зарегистрированы эпизоды синусовой брадикардии, у 1 (3%) – синдром брадикардии-тахикардии; у 1 (3%) синоатриальная (СА) блокада II степени. У 6 (20%) больных выявлена транзиторная атриовентрикулярная (АВ) блокада (у 2 пациентов – I степени, у 4 – II степени I типа); эпизоды миграции ритма по предсердиям – у 1 (3%) больной. Блокада правой ножки пучка Гиса выявлена у 1 (3%) пациентки, блокада левой ножки пучка Гиса у 1 (3%) пациента. Во 2 группе ДСУ диагностирована у 12 (40%) пациентов, из них у 7 (23%) в виде синусовой брадикардии, у 2 (7%) – СА блокады II степени, у 3 (10%) – синдрома брадикардии-тахикардии. АВ-блокады выявлены у 9 (30%) больных, из них у 7 (23%) –

I степени, у 5 (17%) – II степени I типа; блокада левой ножки пучка Гиса у 1 (3%) пациента (рис. 2). Перечисленные нарушения автоматизма синусового узла и проводимости по АВ узлу не требовали имплантации ЭКС, так как не сопровождались острыми либо хроническими нарушениями гемодинамики.

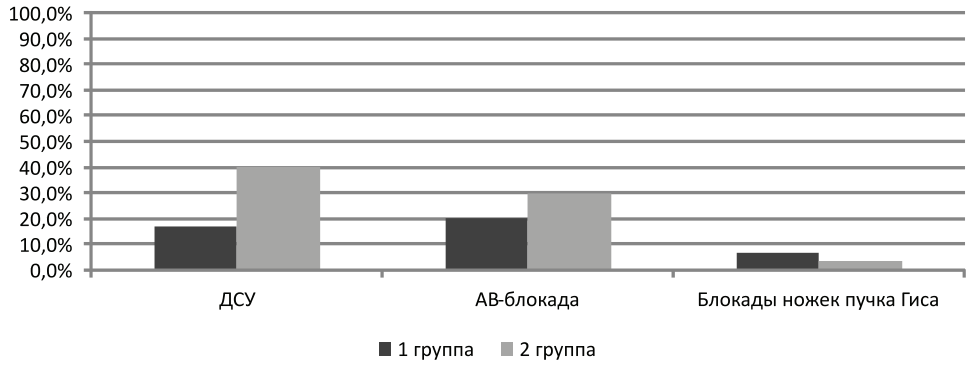

Рис. 2. Нарушения автоматизма синусового узла и проводимости сердца. Обозначения: ДСУ – дисфункция синусового узла; АВ – блокада – атриовентрикулярная блокада

Основными заболеваниями в 1 группе были: ишемическая болезнь сердца (ИБС) у 24 (80%) пациентов, вторичная кардиомиопатия на фоне очагов хронической инфекции выявлена у 4 (13%) пациентов, хроническая ревматическая болезнь сердца – у 2 (7%) больных. Во 2 группе ИБС диагностирована у 23 пациентов (77%), вторичная кардиомиопатия на фоне очагов хронической инфекции – у 6 (20%) пациентов, хроническая ревматическая болезнь сердца – у 1 (3%) больного. Кроме того, в 1 группе у 17 (57%) пациентов выявлена артериальная гипертензия (АГ) (I степени – 10%, II ст. – 14%, III ст. – 3%); хроническая сердечная недостаточность (ХСН) диагностирована у 14 (47%) человек (I стадии – 37%, IIА ст. – 10%). Во 2 группе: АГ – у 20 (66%) человек (II ст. – 13%, III ст. – 53%); ХСН у 26 (87%) человек (I ст. – 43%, IIА – ст. 34%, IIБ – ст. 10%).

При ЭКГ обследовании изменений анализируемых параметров не выявлено. В 1 группе ЧСС уменьшилась на 7%, продолжительность интервала PQ увеличилась на 5%, ширина комплекса QRS увеличилась в среднем на 4%, продолжительности интервалов QTmin и QTmax увеличились на 3 и 5% соответственно.

В 2 группе ЧСС увеличилась на 6%, продолжительность интервала PQ увеличилась на 5%, ширина комплекса QRS увеличилась на 4%, продолжительности интервалов QTmin и QTmax увеличились на 3% (табл. 1).

Таблица 1

Показатели электрокардиографии (M ± m)

	1 группа (n = 30)		2 группа (n = 30)	
	Исходно	После лечения (p > 0,05)	Исходно	После лечения (p > 0,05)
ЧСС, уд. в 1 мин	70 ± 2	64 ± 1	64 ± 6	69 ± 3
Интервал PQ, мс	190 ± 20	200 ± 10	190 ± 20	190 ± 10
Комплекс QRS, мс	92 ± 11	104 ± 16	80 ± 3	90 ± 10
Интервал QTmin, мс	356 ± 12	361 ± 16	350 ± 10	360 ± 12
Интервал QTmax, мс	370 ± 20	380 ± 20	380 ± 20	390 ± 20
ΔQT, мс	14 ± 8	19 ± 4	30 ± 10	30 ± 8
QTc, мс	362 ± 17	372 ± 10	374 ± 14	376 ± 10

Обозначения: ЧСС – частота сердечных сокращений; QTmin, QTmax – продолжительность минимальная и максимальная; ΔQT – дельта QT; QTc – QT корригированный по ЧСС; p – достоверность отличия от исходных показателей.

По результатам ХМ ЭКГ в 1 группе до лечения ЧССmin 46 ± 2 в 1 мин, на фоне терапии ЧССmin 47 ± 1 в 1 мин; ЧССmax 129 ± 7 в 1 мин и 126 ± 6 в 1 мин соответственно. Исходно НЖЭ 103 ± 39 в 1 час, на фоне терапии количество уменьшилось на 90% (p < 0,05) и составило10 ± 5 в 1 час; ЖЭ зарегистрировано 74 ± 34 в 1 час, число

сократилось на 84% ($p < 0,05$); пароксизмы НЖТ – 5 ± 3 за сутки, после лечения уменьшились на 91% (0,4 ± 0,1); пароксизмы ЖТ – 1 ± 0,1 за сутки, после лечения не регистрировались ($p < 0,001$).

Во 2 группе до лечения ЧССmin 47 ± 2 в 1 мин после лечения ЧССmin 46 ± 2 в 1 мин; ЧССmax 133 ± 10 в 1 мин и 127 ± 8 в 1 мин соответственно. Количество НЖЭ 93 ± 86 в 1 час на фоне терапии уменьшилось на 65% и составило – 29 ± 22 в 1 час ($p > 0,05$); исходно ЖЭ зарегистрировано 47 ± 24 в 1 час, их количество сократилось на 42% (27 ± 3 в 1 час) ($p > 0,05$); пароксизмы НЖТ – 5 ± 4 за сутки, после терапии количество уменьшилось на 90% (0,5 ± 0,3); ЖТ – 2 ± 0,3 за сутки, на фоне лечения пароксизмы ЖТ не выявлены ($p < 0,05$) (рис. 3).

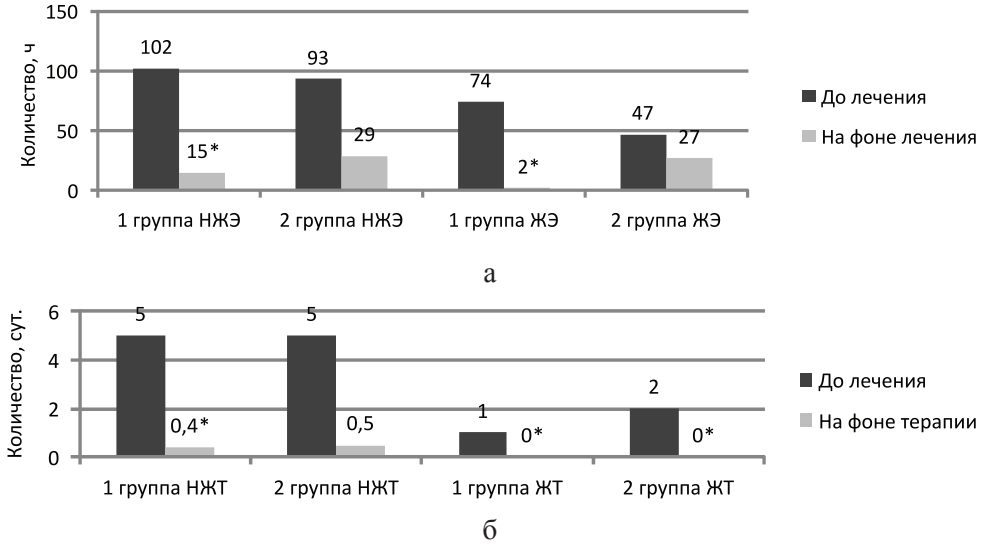

*Рис. 3. Антиаритмическая активность аллапинина и его комбинации с мексикором. Обозначения: НЖЭ – наджелудочковые экстрасистолы; Ж – желудочковые экстрасистолы; НЖТ – наджелудочковая тахикардия; ЖЭ – желудочковая тахикардия; * – отличие от исходных значений достоверно при p < 0,05*

По результатам ЭхоКГ исходно у всех пациентов 1 группы значения КСР, КДР не превышали нормальных значений. Размер ЛП был больше 3,3 см у 13 (43%) пациентов, диастолическая дисфункция I типа у 3 (10,0%) больных. После проведенного лечения не выявлено достоверных изменений КСР и КДР ЛЖ, размера ЛП, ФВ ЛЖ увеличилась на 6% ($p < 0,05$), признаки диастолической дисфункции не выявлены. Во 2 группе до лечения у 4 (13%) больных увеличены КСР и КДР ЛЖ, у 2 (7%) снижена ФВ, размер ЛП увеличен у 9 (30%) пациентов, проведенная терапия не привела к изменениям параметров в данной группе (табл. 2).

Таблица 2

Результаты эхокардиографии (M ± m)

Параметры	1 группа (n = 30)		2 группа (n = 30)	
	Исходно	После лечения	Исходно	После лечения
ЛП, см	3,6 ± 0,1	3,7 ± 0,1	3,2 ± 0,1	3,1 ± 0,1
КСР, см	3,1 ± 0,1	3,0 ± 0,1	3,2 ± 0,1	3,2 ± 0,2
КДР, см	5,0 ± 0,1	5,0 ± 0,1	5,2 ± 0,1	5,1 ± 0,1
ФВ,%	65 ± 1,5	69 ± 1,9*	62 ± 2,7	64 ± 1,2

Обозначения: ЛП – левое предсердие; КСР – конечный систолический размер; КДР – конечный диастолический размер; ФВ – фракция выброса; * – отличие от исходных значений достоверно при p < 0,05.

Нежелательные явления на фоне лечения в виде появления, либо усиления головокружения отметили 2 (7%) пациента из 1 группы и 8 (27%) человек из 2 группы. В 1 группе данные явления самостоятельно нивелировались к 4 дню терапии, во 2 группе у 6 больных негативные проявления самостоятельно купировались к 5 дню ле-

чения, 2 пациентам потребовалось уменьшение дозы аллапинина с 75 до 50 мг/сут.

Таким образом, на фоне комбинированной терапии не выявлено негативных изменений ЭКГ в виде патологического изменения ЧСС и продолжительности интервалов PQ, QTmin и QTmax. Использование мексикора характеризуется усилением антиаритмической активности аллапинина, что проявляется достоверным снижением количества наджелудочковых и желудочковых экстрасистол, а также числа пароксизмов наджелудочковой и желудочковой тахикардии. Комбинированная терапия сопровождается улучшением систолической функции ЛЖ. Обнаруженные эффекты комбинированной терапии могут быть следствием положительных кардио- и нейротропных свойств мексикора, обусловленных его антиоксидантным и антигипоксическим действием. Улучшение метаболизма миокарда, особенно у пациентов с ишемическим или дистрофическим поражением, приводит к нормализации функции кардиомиоцитов и, как следствие, к нормализации основных функций сердца.

Выводы

1. Комбинация мексикора и аллапинина в исследованных дозах эффективна при сочетанных нарушениях ритма сердца. На фоне лечения выявлено снижение количества наджелудочковых и желудочковых экстрасистол, пароксизмов наджелудочковой и желудочковой тахикардии.

2. На фоне комбинированного применения аллапинина с мексикором выявлено улучшение систолической функции левого желудочка.

Список литературы

1. Ванькова Л.В. Метаболическая терапия этилметилгидроксипиридина сукцинатом при желудочковых нарушениях ритма сердца: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Саранск, 2005.

2. Эффективность цитопротектора мексикора в неотложной кардиологии / С.П. Голиков, В.П. Михин, В.Ю. Полумиксов и др. // Терапевтический архив. – 2004. – Т. 76, № 4. – С. 60–65.

3. Котляров А.А. Метаболическая кардиопротекция – эффективный метод профилактики побочных эффектов противоаритмических средств. – Саранск: Тип. «Красный Октябрь», 2004. – 160 с.

4. Соколов С.Ф., Джагангиров Ф.Н. Антиаритмический препарат аллапинин: обзор результатов клинического изучения // Кардиология. – 2002. – № 7. – С. 96–102.

5. Соколов С.Ф. Результаты клинического изучения препарата аллапинин и современные подходы к лечению больных с нарушениями ритма сердца // Вестник аритмологии. – 2011. – № 64. – С. 60–70.

References

1. Vankova LV Metabolic therapy etilmetilgidroksipiridina succinate with ventricular arrhythmias. Avtoref. yew. edging. medical sciences. Saransk. 2005.

2. Golikov S.P., Mihin V.P., Polumiksov V.Y. etc. Efficiency tsitoprotektora meksikor in urgent cardiology // Therapeutic archive. 2004. T.76, no. 4. pp. 60tasmania65.

3. Kotlyarov A.A. Metabolic cardioprotection an effective method for prevention of side effects of antiarrhythmic agents. Saransk, 2004. 160 p.

4. Sokolov S.F., Dzhagangirov F.N. Antiarrhytmic preparation allapinin: review of results of clinical studying // Cardiology. 2002, no. 7. pp. 96–102.

5. Sokolov S.F. Results of clinical studying of a preparation allapinin and modern approaches to treatment of patients with violations of a rhythm of heart//the Messenger of an aritmologiya. 2011. no. 64. pp. 60–70.

Рецензенты:

Рахматуллов Ф.К., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней медицинского института Пензенского государственного университета, г. Пенза;

Праскурничий Е.А., д.м.н., профессор кафедры терапии Института последипломного профессионального образования ФМБЦ им. А.И. Бурназяна.

Работа поступила в редакцию 09.10.2012.