



В.Д. Сиволап, О.В. Назаренко, С.М. Кисельов, Д.А. Лашкул

КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ І ПЕРЕНОСИМІСТЬ ТІОДАРОНУ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: інфаркт міокарда, тіодарон, фібриляція передсердь.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, тиодарон, фибрилляция предсердий.

Key words: acute myocardial infarction, thiodaron, atrial fibrillation.

Мета дослідження полягала в оцінці клінічної ефективності та переносимості тіодарону («Артеріум», Україна) у хворих на гострий інфаркт міокарда, що ускладнився розвитком фібриляції передсердь або фібриляції шлуночків. У дослідження включено 60 хворих (42 чоловіка й 18 жінок, середній вік 68 років). Ефективність тіодарону щодо відновлення синусового ритму у хворих з гострим інфарктом міокарда та фібриляцією передсердь склала 92,8%, оригінального аміодарону – 90,5%. Рецидивів фібриляції шлуночків в обох досліджуваних групах не спостерігалося. Переносимість тіодарону у більшості пацієнтів добра (93,3%). Побічних ефектів, що вимагали відміни препарату, не відзначено. Тіодарон є перспективним лікарським антиаритмічним засобом, що ефективно відновлює та підтримує синусовий ритм у хворих на гострий інфаркт міокарда з аритмічними ускладненнями. Використання препарату у таких хворих дозволяє зменшити гепатотоксичність тривалої терапії засобами антиагрегантної, ліпідознижуючої та гіпотензивної дії.

Целью исследования была оценка клинической эффективности и переносимости тиодарона («Артериум», Украина) у больных острым инфарктом миокарда, осложнившимся развитием фибрилляции предсердий или фибрилляции желудочков. В исследование включено 60 больных (42 мужчины и 18 женщин, средний возраст 68 лет). Эффективность тиодарона по восстановлению синусового ритма у больных с острым инфарктом миокарда и фибрилляцией предсердий составила 92,8%, оригинального амиодарона – 90,5%. Рецидивов фибрилляции желудочков в обеих группах не наблюдалось. Переносимость тиодарона у большинства пациентов была хорошей (93,3%). Побочные эффекты, требующие отмены препарата, не отмечены. Тиодарон является перспективным лекарственным антиаритмическим средством, эффективно восстанавливающим и поддерживающим синусовый ритм у больных острым инфарктом миокарда, осложненным аритмией. Использование препарата у таких больных позволяет уменьшить гепатотоксичность длительной терапии средствами антиагрегантного, липидопонижающего и гипотензивного действия.

The aim of research was estimation of Thiodaron clinic efficiency and tolerance in patients with acute myocardial infarction and atrial fibrillation or ventricle fibrillation. The study included 60 patients (42 men and 18 women, middle age 68 years). Thiodaron efficiency to sinus rhythm recovery in patients with AMI and AF was 92,8%, original amiodaron – 90,5%. VF recurrence was not observed in both groups. Thiodaron tolerance in the most patients was good (93,3%). Side effects that require drug withdrawal weren't noted. Thiodaron is perspective antiarrhythmic drug that recovers and keeps up sinus rhythm in patients with AMI and arrhythmia. Thiodaron use in patients with AMI enabled to reduce hepatotoxicity of prolonged therapy by antiagregants, statins and hypotensive drugs.

Ішемічна хвороба серця (ІХС) є однією з головних причин втрати працездатності та смертності у світі. Найбільш тяжкою її формою є гострий інфаркт міокарда (ІМ) та його ускладнення [7]. За даними спеціальної літератури, фібриляція передсердь (ФП) ускладнює перебіг ІМ у 15–20% випадків [11,12], що призводить до суттєвого погіршення гемодинамічних показників і появи зворотної ішемії міокарда за рахунок тахісistolії шлуночків, прогресування серцевої недостатності й загрози виникнення тромбоемболічних ускладнень. Згідно існуючих рекомендацій Європейського товариства кардіологів, препаратом першого вибору при пароксизмі ФП у хворих на гострий ІМ є аміодарон [10]. Основна проблема клінічного використання цього препарату полягає у високій частотності розвитку побічних ефектів (порушення функції щитоподібної залози, печінки, брадикардія, формування легеневих інфільтратів), що зареєстровано у клінічних дослідженнях АТМАІ, САМІАТ, КОРСАР-СН. Аміодарон порушує перенос електронів у дихальному ланцюгу, значно підвищує продукцію мітохондріями активних форм кисню і в 5–10 разів збільшує активність оксидативного стресу [3]. Тіодарон містить 0,2 г аміодарону гідрохлориду і 0,1 г тіотриазоліну, комбінація яких має антиаритмічну

й антиангінальну дію за рахунок блокування калієвих каналів кардіоміоцитів, а також пригнічення збудження α - і β -адренорецепторів. Тіотриазолін є кардіопротектором прямої дії і безпосередньо впливає на кардіоміоцити, оптимізуючи клітинний метаболізм в умовах гострої ішемії та гіпоксії і зменшуючи вивільнення вільних радикалів [9]. Нині доведено антиангінальну, антиішемічну й антиаритмічну дію тіодарону у хворих зі стабільними формами ІХС і порушеннями ритму (ФП, шлуночкова екстрасистолія) [5,6].

МЕТА РОБОТИ

Оцінка клінічної ефективності й переносимості тіодарону («Артеріум», Україна) у хворих на гострий ІМ.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У дослідження включено 60 хворих (42 чоловіка і 18 жінок) на гострий Q-ІМ, що ускладнився розвитком ФП або фібриляції шлуночків (ФШ) віком від 43 до 78 років (середній вік $68,3 \pm 1,21$ років). Діагноз гострого ІМ виставлявся згідно критеріям ВООЗ. Верифікацію ФП і ФШ проводили згідно рекомендацій Українського наукового товариства кардіологів [1,2]. У першу добу всім хворим призначався аміодарон (Кордарон, Sanofi Aventis) у дозі



300 мг внутрішньовенно, потім перорально: 1200 мг/добу протягом 3-х діб, 600 мг/добу протягом тижня, 400 мг/добу протягом наступного тижня з подальшим переходом на підтримуючу дозу 200 мг/добу (група зіставлення – 25 пацієнтів). До основної групи ввійшло 35 хворих на ІМ і ФП, ФЖ, яким після внутрішньовенного введення аміодарону призначали за аналогічною схемою Тіодарон («Артеріум», Україна). Групи порівнювались за віком, статтю й супутньою патологією (табл. 1). Базисна терапія включала застосування еноксіпарину, нітратів, статинів, ІАПФ, діуретиків у середньотерапевтичних дозах. Хворим не призначалися β-адреноблокатори та інші антиаритмічні засоби. У дослідження не включали пацієнтів з патологією печінки, нирок, щитоподібної залози, злякисними новоутвореннями, слабкістю синусового вузла.

Таблиця 1

Клінічна характеристика досліджуваних хворих

| Показники | Тіодарон (n=35) | Кордарон (n=25) |
|---------------------------------|--------------------------|---------------------|
| Вік, років | 69,04±1,21 | 67,2±2,5 |
| Чоловіки | 25 (71,4%) | 17 (68%) |
| Жінки | 10 (28,6%) | 8 (32%) |
| Локалізація ІМ: передній нижній | 25 (71,4%) 10 (28,6%) | 16 (64%) 9 (36%) |
| Повторний Q-ІМ | 15 (42,8%) | 6 (24%) |
| Давність ІХС | 4,96±1,44 | 2,16±0,74 |
| Артеріальна гіпертензія (АГ) | 29 (82,8%) | 20 (80%) |
| Давність АГ, років | 8,52±1,77 | 10,77±2,24 |
| Цукровий діабет | 6 (17,1%) | 3 (12%) |
| САТ, мм рт. ст. | 135,15±4,46 | 144,7±7,18 |
| ДАТ, мм рт. ст. | 81,85±1,93 | 86,47±3,43 |
| ЧСС, уд/хв | 90,59±4,85 | 83,71±4,27 |

Усім хворим проводили загальноклінічне обстеження, визначали основні біохімічні показники (табл. 4), проводили ЕКГ дослідження у 12 стандартних відведеннях і трансторакальну ехокардіографію на ультразвуковому сканері SIEMENS SONOLINE G50 (Німеччина). За загальноприйнятою методикою визначали основні структурно-геометричні й функціональні показники: розміри лівого передсердя (ЛП), правого (ПП) й лівого шлуночка (ЛШ), ударний (УО) і хвилинний (ХОК) об'єми, ударний (УІ) і серцевий індекси (СІ), фракцію викиду (ФВ). Діастолічну функцію міокарда визначали за показниками трансмітрального кровотоку: максимальної швидкості раннього наповнення (Ve), максимальної швидкості пізнього наповнення (Va), їх співвідношення (Ve/Va), часу уповільнення раннього наповнення діастолі трансмітрального потоку (DT), часу ізвольомічного розслаблення шлуночків (IVRT). Тиск в легеневій артерії розраховували за формулою Kitabatake A.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили на персональному комп'ютері методами варіаційної статистики (пакети ліцензійних програм «Microsoft Excel», «Statistica 6.0»).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Супутню артеріальну гіпертензію мали 49 (81,7%) хворих (табл. 1). Цукровий діабет 2 типу легкого й середнього ступеня тяжкості спостерігався у 9 (15%) пацієнтів. Розвиток аритмічних ускладнень (ФП, ФЖ) у гострому періоді ІМ частіше спостерігався у хворих з передньою локалізацією некрозу – 41 (68,3%). Нижній ІМ діагностовано у 19 (31,7%) пацієнтів. Повторний ІМ мав місце у 21 (35%) хворого. Під час госпітального етапу лікування перебіг інфаркту міокарда ускладнився (табл. 2) розвитком аневризми ЛШ у 4 (6,7%) хворих, аутоімунного перикардиту – у 2 (3,3%), гострої серцевої недостатності (II–III клас за Т. Killip і Т. J. Kimball) у 17 (28,3%) осіб. За даними ЕКГ, суправентрикулярну екстрасистолію зафіксовано у 16 (26,7%), шлуночкову екстрасистолію (II–III клас за Lown) – у 26 (43,3%) хворих на гострий Q-ІМ.

Таблиця 2

Ускладнення на госпітальному етапі лікування Q-ІМ

| Показники | Тіодарон (n=35) | Кордарон (n=25) |
|------------------------------------------------|-----------------|-----------------|
| Гостра серцева недостатність | 11 (31,4%) | 6 (24%) |
| Аневризма | 3 (8,6%) | 1 (4%) |
| Аутоімунний перикардит | 1 (2,8%) | 1 (4%) |
| Суправентрикулярна екстрасистолія | 9 (25,7%) | 7 (28%) |
| Шлуночкова екстрасистолія, II–III клас за Lown | 16 (45,7%) | 10 (40%) |
| Фібриляція передсердь | 28 (80%) | 21 (84%) |
| Фібриляція шлуночків | 7 (20%) | 4 (16%) |
| Атріовентрикулярна блокада I ступеня | 5 (14,3%) | 3 (12%) |
| Повна блокада лівої ніжки пучка Гіса | 4 (11,4%) | 2 (8%) |
| Повна блокада правої ніжки пучка Гіса | 4 (11,4%) | 2 (8%) |
| Блокада передньої гілки лівої ніжки пучка Гіса | 4 (11,4%) | 3 (12%) |
| Рання післяінфарктна стенокардія | 11 (31,4%) | 6 (24%) |

Фібриляція передсердь, що розвилася у першу добу госпіталізації, спостерігалася у 28 (80%) хворих у групі тіодарону й 21 (84%) пацієнта в групі кордарону; фібриляція шлуночків – у 7 (20%) і 4 (16%) хворих відповідно. Повну блокаду лівої та правої ніжки пучка Гіса виявлено у 4 (11,4%) хворих у групі тіодарону й 2 (8%) осіб у групі кордарону; блокада передньої гілки лівої ніжки пучка Гіса – 4 (11,4%) і 3 (12%) хворих відповідно.

Збільшення об'єму ЛП супроводжується підвищенням тиску у ньому, що сприяє порушенню внутрішньопередсердної проводимості і виникненню надшлуночкових порушень ритму. Також доведеними предикторами ФП є гіпертрофія міокарда, дилатація порожнини ЛШ і зниження його скоротливої здатності [8]. При оцінці ехокардіографічних даних (табл. 3) в обох групах хворих спостерігалось збільшення розмірів ЛП, КДР і КСР ЛШ, порівняно з нормою, у 45 (75%) пацієнтів виявлено систолічну дисфункцію міокарда (ФВ<45%).

Відновлення синусового ритму у хворих на гострий ІМ і

Таблиця 3

Показники кардіогемодинаміки досліджуваних хворих

| Показники | Тіодарон (n=35) | Кордарон (n=25) |
|-------------------------|-----------------|-----------------|
| ЛП, см | 4,74±0,42 | 4,59±0,12 |
| ПШ, см | 2,39±0,16 | 2,15±0,09 |
| КДР, см | 6,22±0,32 | 6,36±0,43 |
| КСР, см | 5,01±0,27 | 4,99±0,56 |
| ТМШП, см | 1,21±0,12 | 1,15±0,07 |
| ТЗС, см | 1,2±0,08 | 1,16±0,06 |
| ВТС, у. о. | 0,39±0,01 | 0,38±0,04 |
| ІММ, у. о. | 166,7±23,1 | 163,4±11,63 |
| УО, мл | 77,7±8,14 | 81,7±4,01 |
| УІ, мл/м ² | 39,5±3,65 | 41,4±2,52 |
| ХОК, л/хв | 7,74±0,96 | 5,99±0,45 |
| СІ, л/хв/м ² | 3,95±0,5 | 3,04±0,25 |
| ФВ, % | 38,45±0,38 | 44,13±6,36 |
| VE, м/с | 0,63±0,07 | 0,49±0,05 |
| VA, м/с | 0,48±0,27 | 0,37±0,05 |
| VE:VA, у. о. | 2,03±1,37 | 1,48±0,23 |
| DT, с | 0,112±0,008 | 0,206±0,023 |
| IVRT, с | 0,085±0,027 | 0,071±0,012 |
| ТЛА сер, мм рт. ст. | 37,45±4,94 | 35,79±4,18 |

ФП, які приймали тіодарон, досягнуто на 1 добу лікування у 10 (35,7%), на 3 добу – у 8 (28,6%), протягом 1 тижня – у 8 (28,6%) осіб. У групі кордарону відновлення синусового ритму протягом 1 дня лікування відзначено у 7 (33,3%) пацієнтів, на 3 день – у 5 (23,8%), наприкінці 1-го тижня терапії – у 7 (33,3%) хворих.

Отже, ефективність тіодарону щодо відновлення синусового ритму у хворих з гострим ІМ і ФП склала 92,8%, оригінального аміодарону – 90,5%. Рецидиви ФП з наступним відновленням синусового ритму спостережено у 1 (3,6%) хворого в групі тіодарону і 1 (4,7%) пацієнта, який приймає кордарон. Рецидивів ФП в обох досліджуваних групах не виявлено. Стабільність серцевого ритму є важливим показником ефективності антиаритмічних засобів й одним з головних критеріїв якості лікування хворих з порушеннями ритму [2].

Аміодарон депонується у жировій тканині, скелетних м'язах, печінці й інших органах. Накопичення препарату в мітохондріях гепатоцитів призводить до пригнічення метаболізму жирних кислот і розвитку стеатозу печінки [3]. Подібні побічні ефекти спостерігаються також на фоні прийому статинів і аспірину. Гепатопротекторний ефект тіотриазоліну продемонстровано в багатьох експериментальних і клінічних дослідженнях в Україні [9]. Тіотриазолін має здатність нейтралізувати активні форми кисню, які утворюються в мітохондріях гепатоцитів під впливом аміодарону. Активуючи внутрішньоклітинні антиоксидантні ферменти, препарат сприяє більш економ-

Таблиця 4

Лабораторні показники в досліджуваних групах

| Показники | Тіодарон (n=35) | Кордарон (n=25) |
|---------------------------------------------------|-----------------|-----------------|
| <i>Загальний аналіз крові</i> | | |
| Гемоглобін, г/л | 136,±2,79 | 142,7±3,48 |
| Еритроцити, *10 ¹² , л | 4,18±0,08 | 4,41±0,1 |
| Тромбоцити, *10 ⁹ , л | 197,06±17,62 | 211,23±11,62 |
| Лейкоцити, *10 ¹² , л | 17,53±8,11 | 10,34±0,9 |
| Паличкоядерні, % | 6,22±0,59 | 7,82±1,44 |
| Сегментоядерні, % | 71,9±1,32 | 68±2,7 |
| Еозинофіли, % | 0,85±0,19 | 0,29±0,17 |
| Лімфоцити, % | 15,8±1,3 | 19,2±2,79 |
| Моноцити, % | 5,22±0,65 | 4,53±0,54 |
| ШОЕ, мм/год | 18,8±2,61 | 16±3,98 |
| <i>Біохімічні показники крові</i> | | |
| Тропонин І, нг/мл | 7,0±3,05 | 4,49±0,89 |
| Глюкоза, ммоль/л | 7,23±0,53 | 5,83±0,27 |
| Креатинін, мкмоль/л | 100,5±2,79 | 101,8±2,47 |
| <i>Коагулограма</i> | | |
| ПТІ, % | 92,12±1,84 | 89,12±2,96 |
| Фібриноген, г/л | 4,4±0,27 | 4,07±0,27 |
| Гематокрит | 0,44±0,01 | 0,44±0,02 |
| <i>Адреналін-індукована агрегація тромбоцитів</i> | | |
| Швидкість | 68,65±8,41 | 63,71±9,75 |
| Час, хв | 7,97±0,49 | 7,07±0,61 |
| Ступінь | 39,05±6,47 | 32,40±5,84 |
| <i>Ліпидограма</i> | | |
| Загальний холестерин, ммоль/л | 4,52±0,24 | 3,61±0,32 |
| Тригліцериди, ммоль/л | 0,95±0,14 | 1,01±0,23 |
| ЛПВЩ, ммоль/л | 1,21±0,09 | 1,06±0,1 |
| ЛПНЩ, ммоль/л | 3,03±0,26 | 2,86±0,29 |

ному використанню ендogenous токоферолу й попереджає процеси окислення ліпідів, що у великій кількості накопичуються в гепатоцитах під впливом комбінованої терапії аспірином, статинами й аміодароном [4].

Безпечність клінічного використання тіодарону у хворих на ІХС доведено в роботах вітчизняних учених [5, 6]. У поданому дослідженні у хворих на гострий ІМ і ФП, ФЖ на початку й через 21 день лікування тіодароном і кордароном оцінювались показники електролітів крові й трансаміназ. Вірогідних відхилень рівнів калію і натрію в сироватці крові на фоні лікування не виявлено. Заслуговує уваги той факт, що рівень АЛАТ після прийому тіодарону не змінився й після лікування став вірогідно меншим, порівняно з групою кордарону. Натомість у пацієнтів, яким призначено кордарон, спостерігалось вірогідне зростання показника АЛАТ (табл. 5).

Переносимість Тіодарону відзначена пацієнтами як «добра» у 93,3% і «задовільна» у 6,7% випадках. Розвиток атри-



Таблиця 5
Динаміка лабораторних показників у досліджуваних групах

| Показники | Тіодарон (n=35) | | Кордарон (n=25) | |
|---------------------------|-----------------|------------|-----------------|------------|
| | 1 доба | 21 доба | 1 доба | 21 доба |
| K ⁺ , ммоль/л | 4,46±0,13 | 4,29±0,16 | 4,2±0,1 | 4,45±0,17 |
| Na ⁺ , ммоль/л | 138,6±1,01 | 140,3±1,14 | 137,4±0,86 | 138±1,58 |
| АЛТ, ммоль/л*год | 1,1±0,09 | 1,13±0,16 | 1,05±0,11 | 1,67±0,16* |

Примітки: * – вірогідність різниці достовірна (p<0,01) між показниками в групі до й після лікування; # – вірогідність різниці достовірна (p<0,01) між групами тіодарону і кордарону.

овентрикулярної блокади I ступеня на фоні антиаритмічної терапії спостерігався у 5 (14,3%) хворих у групі тіодарону й у 3 (12%) пацієнтів, що приймали кордарон; синусової брадикардії – у 2 (5,7%) і 1 (4%) хворого відповідно.

ВИСНОВКИ

Отже, тіодарон є перспективним лікарським антиаритмічним засобом, що ефективно відновлює й підтримує синусовий ритм у хворих на гострий ІМ з аритмічними ускладненнями (ФП, ФЖ). Використання тіодарону у хворих на ІМ дозволить зменшити гепатотоксичність тривалої терапії засобами антиагрегантної, ліпідознижуючої та гіпотензивної дії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Асоціація кардіологів України. Лікування шлуночкових порушень серця та профілактика раптової серцевої смерті. Рекомендації Асоціації кардіологів України – К., 2009. – 56 с.
2. Ассоциация кардиологов Украины. Диагностика и лечение

- фибрилляции предсердий. Рекомендации рабочей группы по нарушениям сердечного ритма Украинского научного общества кардиологов – К., 2009. – 62 с.
3. Бобров В.А. Клиническая фармакодинамика и фармакокинетика амиодарона и тактика его применения / В.А. Бобров // Ліки. – 2003. – №2. – С. 44–48.
4. Мазур И.А. Тиотриазолин, тиоцетам, тіодарон в практике врача / И.А. Мазур, Н.А. Волошин, И.Н. Волошин – Запорожье, 2005. – 224 с.
5. Первый опыт применения комплексного антиаритмического препарата «Тіодарон» в клинической практике / В.А. Визир, Н.А. Волошин, И.А. Мазур [и др.] // Укр. терапевт. журн. – 2007. – №3. – С. 60–66.
6. Сахарчук И.И. Отчет о клиническом исследовании «Открытое исследование по изучению эффективности и переносимости препарата Тіодарон, таблетки производства АО «Галичфарм» в сравнении с препаратом Кордарон, таблетки по 0,2 г производства компании Sanofi Winthrop (Франция) у пациентов с желудочковыми нарушениями ритма сердца / И.И. Сахарчук. – К.: Фарм. центр МЗ Украины, 2006. – 25 с.
7. Серцево-судинні захворювання / За ред. чл.-кор. АМН України, проф. В.М. Коваленка та проф. М.І. Лутая // Довідник «VADEMECUM info ДОКТОР «Кардіолог». – К.: ПРА Здоров'я України, 2005. – 542 с.
8. Соловьян А.Н. Современные подходы к сохранению синусового ритма у больных с фибрилляцией предсердий / А.Н. Соловьян // Ліки. – 2009. №4 (130) – С. 54–60.
9. Тиотриазолин: фармакологические аспекты и клиническое применение / И.А. Мазур, Н.А. Волошин, И.С. Чекман [и др.] – Запорожье, 2005. – 156 с.
10. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation – Executive Summary // Circulation. – 2006. – Vol. 114. – P. 700–752.
11. Trends in atrial fibrillation complicating acute myocardial infarction / J.S. Szczyński, D. McManus, Z. Zhou [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2009. – Vol. 104. – P. 169–174.
12. Tilling L. Atrial fibrillation in myocardial infarction: predictors and prognosis / L. Tilling, B. Clapp // Int. J. Clin. Pract. – 2009. – Vol. 63. – P. 712–721.