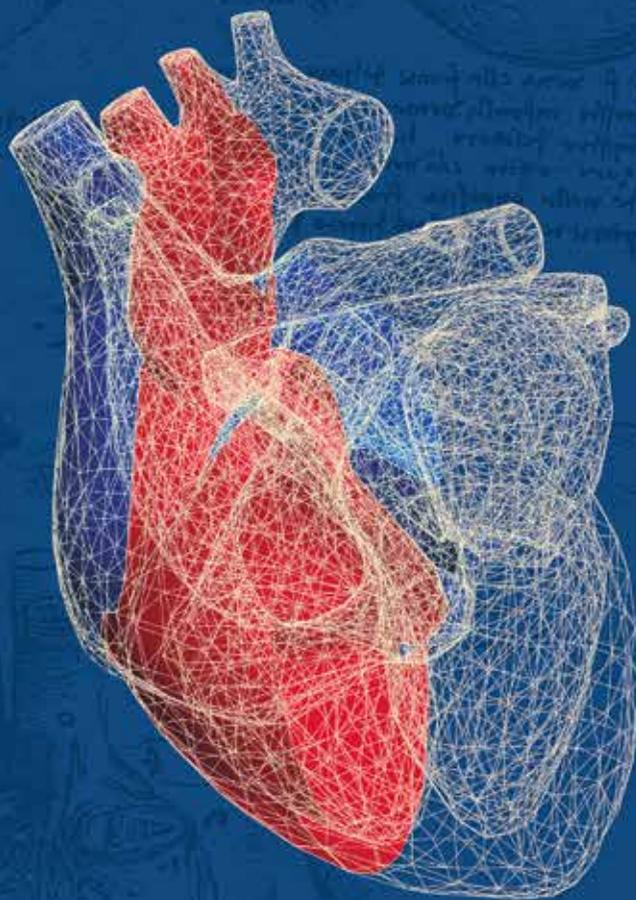


СЕРДЦЕ

ТОМ 14, №2, 2015

Журнал для практикующих врачей

Официальный рецензируемый журнал Общероссийской общественной организации «Общество специалистов по сердечной недостаточности» и рабочей группы по сердечной недостаточности Российского кардиологического общества



ISSN 1728-4724 (Print)
ISSN 2311-7222 (Online)



СЕРДЦЕ: ЖУРНАЛ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

ОФИЦИАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ ОБЩЕРОССИЙСКОЙ ОБЩЕСТВЕННОЙ ОРГАНИЗАЦИИ «ОБЩЕСТВО СПЕЦИАЛИСТОВ ПО СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ» И РАБОЧЕЙ ГРУППЫ ПО СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ РОССИЙСКОГО КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО ОБЩЕСТВА. ЖУРНАЛ ПУБЛИКУЕТ ОРИГИНАЛЬНЫЕ РАБОТЫ, ОБЗОРЫ, КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ И РЕКОМЕНДАЦИИ, СВЯЗАННЫЕ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ, А ТАКЖЕ С СОЧЕТАННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ.

Главный редактор: Беленков Ю. Н., академик РАН, профессор, д.м.н., Москва

Заместитель главного редактора: Мареев В. Ю., профессор, д.м.н., Москва

Ответственный секретарь: Арутюнов Г. П., профессор, д.м.н., Москва

Научный редактор: Рылова А. К., профессор, д.м.н., Москва

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Агеев Ф. Т., профессор, д.м.н. (Москва)	Лопатин Ю. М., профессор, д.м.н. (Волгоград)
Акчурин Р. С., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)	Мартынов А. И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Анкер Штефан, профессор (Германия)	Моисеев В. С., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Ардашев А. В., профессор, д.м.н. (Москва)	Недогода С. В., профессор, д.м.н. (Волгоград)
Аронов Д. М., профессор, д.м.н. (Москва)	Оганов Р. Г., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Бойцов С. А., профессор, д.м.н. (Москва)	Орлова Я. А., д.м.н. (Москва)
Васюк Ю. А., профессор, д.м.н. (Москва)	Панченко Е. П., профессор, д.м.н. (Москва)
Галывич А. С., профессор, д.м.н. (Казань)	Перепеч Н. Б., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Гарганеева А. А., профессор, д.м.н. (Томск)	Руда М. Я., профессор, д.м.н. (Москва)
Гендлин Г. Е., профессор, д.м.н. (Москва)	Сеферович Петар, профессор (Сербия)
Гиляревский С. Р., профессор, д.м.н. (Москва)	Сидоренко Б. А., профессор, д.м.н. (Москва)
Глезер М. Г., профессор, д.м.н. (Москва)	Ситникова М. Ю., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Голицын С. П., профессор, д.м.н. (Москва)	Скибицкий В. В., профессор, д.м.н. (Краснодар)
Грацианский Н. А., профессор, д.м.н. (Москва)	Сторожаков Г. И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Гуревич М. А. (Москва)	Тарловская Е. И., профессор, д.м.н. (Нижний Новгород)
Довгалецкий П. Я., профессор, д.м.н. (Саратов)	Терещенко С. Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Драпкина О. М., профессор, д.м.н. (Москва)	Филиппатос Герасимос, профессор (Греция)
Задонченко В. С., профессор, д.м.н. (Москва)	Фомин И. В., профессор, д.м.н. (Нижний Новгород)
Карпов Ю. А., профессор, д.м.н. (Москва)	Чесникова А. И., профессор, д.м.н. (Ростов-на-Дону)
Козиолова Н. А., профессор, д.м.н. (Пермь)	Шляхто Е. В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Коротеев А. В., профессор, д.м.н. (Москва)	Явелов И. С., д.м.н. (Москва)
Лазебник Л. Б., профессор, д.м.н. (Москва)	

Издательство: КлиниМед Консалтинг. Руководитель издательства: Чайковский М. Э.

Редакция: E-mail: magazine@ossn.ru. Web: www.ossn.ru

Распространение: subscriptions@ossn.ru

Журнал издается с 2002 года.

Специализированное издание для медицинских и фармацевтических работников.

Журнал включен в перечень периодических научных изданий, рекомендованных ВАК РФ для публикации материалов диссертационных работ (с апреля 2008 г.).

ISSN 1728-4724 (Print). ISSN 2311-7222 (Online)

Зарегистрировано в Федеральном агентстве по печати и массовым коммуникациям РФ ПИИ № 77-9824 от 4 сентября 2001 года.

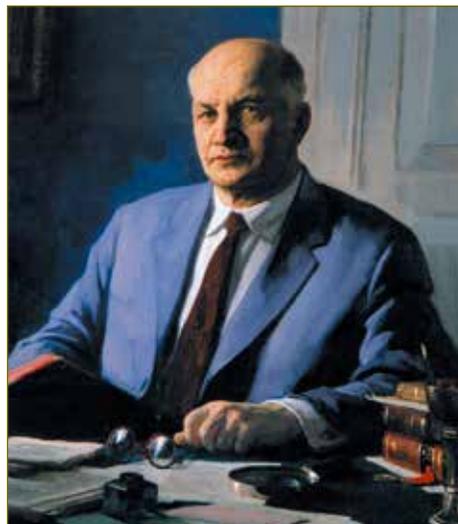
Подписной индекс в каталоге «Газеты. Журналы»
ОАО «Агентство Роспечать» – 81172.

Мнение ОССН или редакционной коллегии журнала может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов.

Ответственность за содержание рекламы несут рекламодатели.

Периодичность: 6 раз в год. Тираж – 17500 экземпляров.

Вверху: портрет академика А. Л. Мясникова (художник Щербakov Б. В.)



RUSSIAN HEART JOURNAL

IT IS AN OFFICIAL PEER-REVIEWED JOURNAL OF RUSSIAN HEART FAILURE SOCIETY AND RUSSIAN CARDIOLOGY SOCIETY HEART FAILURE WORKING GROUP. EACH ISSUE CONTAINS ORIGINAL RESEARCH, ACCOMPANYING REVIEWS AND CLINICAL CASES COVERING ALL ASPECTS OF CARDIOVASCULAR DISEASES AND COMORBID CONDITIONS.

Chief Editor: Belenkov Yu. N. (Moscow)

Deputy Editor: Mareev V. Yu. (Moscow)

Executive Editor: Arutyunov G. P. (Moscow)

Associate Editor: Rylova A. K. (Moscow)

EDITORIAL BOARD

Ageev F. T. (Moscow)	Lopatin Yu. M. (Volgograd)
Akchurin R. S. (Moscow)	Martynov A. I. (Moscow)
Anker S. (Germany)	Moiseev V. S. (Moscow)
Ardashev A. V. (Moscow)	Nedogoda S. V. (Volgograd)
Aronov D. M. (Moscow)	Oganov R. G. (Moscow)
Boytsov S. A. (Moscow)	Orlova Ia. A. (Moscow)
Vasyuk Yu. A. (Moscow)	Panchenko E. P. (Moscow)
Galyavich A. S. (Kazan)	Perepech N. B. (S-Petersburg)
Garganeeva A. A. (Tomsk)	Ruda M. Ya. (Moscow)
Gendlin G. E. (Moscow)	Seferovich P. (Serbia)
Gilyarevsky S. R. (Moscow)	Sidorenko B. A. (Moscow)
Glezer M. G. (Moscow)	Sytnikova M. S. (S-Petersburg)
Golitsyn S. P. (Moscow)	Skibitskii V. V. (Krasnodar)
Gratsiansky N. A. (Moscow)	Storozhakov G. I. (Moscow)
Gurevich M. A. (Moscow)	Tarlovskaya E. I. (N-Novgorod)
Dovgalevsky P. Ya. (Saratov)	Tereshchenko S. N. (Moscow)
Drapkina O. M. (Moscow)	Filippatos G. (Greece)
Zadionchenko V. S. (Moscow)	Fomin I. V. (N-Novgorod)
Karpov Yu. A. (Moscow)	Chesnikova A. I. (Rostov-na-Donu)
Koziolova N. A. (Perm)	Shlyakhto E. V. (S-Petersburg)
Koroteev A. V. (Moscow)	Yavelov I. S. (Moscow)
Lasebnik L. B. (Moscow)	

Publishing House: ClinMed Consulting.
Managing Editor: Chaikovskiy M. E.

Contact information:
E-mail: magazine@ossn.ru. Web: www.ossn.ru
Subscription: subscriptions@ossn.ru

The Journal was published from the 2002.

ISSN 1728-4724 (Print). ISSN 2311-7222 (Online)

Publisher is not responsible for the information contained in the Advertising.

The opinion expressed in the Russian Heart Journal are those of the authors, and do not necessary reflect those of the Russian Heart Failure Society or Editorial Board.

Published 6 time per year. Turnover – 17500.

On this page: Portrait of academician A. L. Myasnikov (artist Scherbakov B. V.)

СОДЕРЖАНИЕ

ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

Динамика желудочковых нарушений сердечного ритма в ходе планового рентгеноэндоваскулярного лечения ИБС по данным 72-часового мониторинга ЭКГ у пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе и без него

Гоголашвили Н. Г., Нестерова Е. А., Протопопов А. В., Новгородцева Н. Я.

59

Факторы риска, поражения органов-мишеней и сердечно-сосудистые события у работников локомотивных бригад ЗабЖД

Лазуткина А. Ю., Горбунов В. В.

64

Влияние иммунного воспаления на артериальную ригидность и центральное давление у женщин с остеопорозом в сочетании с ИБС

Царенок С. Ю., Горбунов В. В., Аксенова Т. А., Гагаркина Л. С., Верхотурова С. В.

72

Влияние L-карнитина на ЧСС и QTc у пациентов с острым коронарным синдромом

Глезер М. Г., Киселева А. Е., Асташкин Е. И.

78

Механизмы формирования ишемической митральной недостаточности

Чернявский А. М., Рузматов Т. М., Эфендиев В. У., Разумакхин Р. А., Несмачный А. С., Ефанова О. С., Подсосникова Т. Н., Волокитина Т. Л., Матвеева Н. В., Прохорова Д. С.

85

Европейские рекомендации по снижению риска кардиальных осложнений при некардиальных операциях 2014: что нового?

Сумин А. Н., Сумин Д. А.

90

Осложнения и отдаленные последствия болезни Kawasaki

Клеменов А. В., Востокова А. А.

98

НАРУШЕНИЯ РИТМА СЕРДЦА

Применение новых пероральных антикоагулянтов при проведении электрической кардиоверсии у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий

Татарский Б. А., Казеннова Н. В.

104

Физическая реабилитация после ранней эндоваскулярной реваскуляризации у пациентов ОКСБПСТ с желудочковыми нарушениями ритма: возможности «upstream-терапии»

Лямина Н. П., Котельникова Е. В.

110

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

История нитроглицерина: «двуликий Янус» (к 115-летию первого вручения Нобелевских премий)

Колтушкина Я. Р., Литвинов А. В.

117

CONTENTS

ISCHEMIC HEART DISEASE

Time-related changes in ventricular disorders of heart rhythm during planned radio-endovascular treatment of IHD according to data from 72-h ECG monitoring in patients with and without a history of myocardial infarction

Gogolashvili N. G., Nesterova E. A., Protopopov A. V., Novgorodtseva N. Ya.

59

Risk factors, target organ damage and cardio-vascular events in engine-crew workers of the Transbaikalia rail road

Lazutkina A. Yu., Gorbunov V. V.

64

Effect of immune inflammation on arterial stiffness and central pressure in women with osteoporosis in combination with IHD

Tsarenok S. Yu., Gorbunov V. V., Akseanova T. A., Gagarkina L. S., Verkhoturva S. V.

72

Effect of L-carnitine on heart rate and QTc in patients with acute coronary syndrome

Glezer M. G., Kiseleva A. E., Astashkin E. I.

78

Mechanisms for development of ischemic mitral regurgitation

Chernyavsky A. M., Ruzmatov T. M., Efendiev V. U., Razumakhin R. A., Nesmachny A. S., Efanova O. S., Podsosnikova T. N., Volokitina T. L., Matveeva N. V., Prokhorova D. S.

85

2014 European recommendations on reducing the risk of cardiac complications in noncardiac surgery: What is new?

Sumin A. N., Sumin D. A.

90

Complications and remote consequences of Kawasaki disease

Klemenov A. V., Vostokova A. A.

98

HEART RHYTHM DISORDERS

The use of new oral anticoagulants during electric cardioversion in patients with non-valvular atrial fibrillation

Tatarsky B. A., Kazennova N. V.

104

Physical rehabilitation following early endovascular revascularization in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome (NSTEMI) and ventricular rhythm disorders: Possibilities of the "upstream-therapy"

Lyamina N. P., Kotelnikova E. V.

110

HISTORY OF MEDICINE

History of nitroglycerine: two-faced Janus (to the 115th Anniversary of the first Nobel Prize Award)

Koltushkina Ya. R., Litvinov A. V.

117

Глезер М. Г., Киселева А. Е., Асташкин Е. И.

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И. М. Сеченова» МЗ РФ, 119991, Москва, ул. Трубевская, д. 8, стр. 2

Влияние L-карнитина на ЧСС и QTc у пациентов с острым коронарным синдромом

УДК 616.127-005.8-085-036

Ключевые слова: L-карнитин, скорректированный QT, ОКС, частота сердечных сокращений

Ссылка для цитирования: Глезер М. Г., Киселева А. Е., Асташкин Е. И. Влияние L-карнитина на ЧСС и QTc у пациентов с острым коронарным синдромом. *Сердце: журнал для практикующих врачей.* 2015;14 (2):78–84

РЕЗЮМЕ

Цель. Оценить возможность L-карнитина корректировать QT у пациентов с ОКС. **Материалы и методы.** В проспективное, двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование было включено 58 пациентов с ОКС, не подвергавшихся хирургическому вмешательству (29 в группу, получавшую L-карнитин, и 29 в группу плацебо). L-карнитин вводили внутривенно в течение первых 3 суток по 2 г 2 раза в сутки, с 4-х суток по 15-е сутки (или до выписки, если она происходила раньше) по 2 г 1 раз в сутки. Измерение интервала QT на 1, 2, 3, 5, 7 и 12–14-е сутки заболевания производили во II стандартном отведении не менее чем в трех последовательных циклах с расчетом средних значений. Для коррекции на ЧСС использовали формулу Базетта (QTc). **Результаты.** Сравнимые группы не отличались по своим исходным характеристикам. В обеих группах больных отмечалось уменьшение значений ЧСС и QTc. Однако в группе получавших плацебо уменьшение QTc не было достоверным (от 439,1±36,9 до 422,9±27,7 мс к 12–14-му дню заболевания), а в группе, получавших L-карнитин уменьшение было достоверным с первого дня заболевания – от 457,5±39,5 до 413,2±30,5 мс; $p < 0,00001$, к 12–14-му дню заболевания. В группе L-карнитина снижение было достоверно большим на всех сроках наблюдения и к 12–14-му дню составила в группе L-карнитина – 9,3±7,3%, в группе плацебо – 2,0±8,2%, ($p = 0,002$). Более выраженное уменьшение QTc происходило в группах пациентов, исходно имевших длительность QTc более 440 мс, в группе L-карнитина достоверное уменьшение наблюдалось с первого дня заболевания, в группе плацебо – лишь к 7-му дню заболевания. При исходном QTc менее 440 мс в группе L-карнитина достоверное уменьшение наблюдалось к 7-му дню заболевания, в группе плацебо изменений не было. У пациентов с ИМ достоверные изменения QTc при лечении L-карнитином наблюдались с первого дня заболевания, выраженность снижения достоверно отличалась от динамики QTc в группе плацебо. При нестабильной стенокардии уменьшение QTc не носило достоверного характера. **Заключение.** L-карнитин у пациентов с ОКС уменьшает выраженность изменений маркера высокого риска неблагоприятных событий – скорректированного интервала QT.

Glezer M. G., Kiseleva A. E., Astashkin E. I.

State Budgetary Educational Institution, “I. M. Sechenov First Moscow State Medical University”
at the RF Ministry of Health Care, Trubetskaya 8, Bld.2, Moscow 119991

EFFECT OF L-CARNITINE ON HEART RATE AND QTc IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME

KEYWORDS: L-CARNITINE, CORRECTED QT, ACS, HEART RATE

For citation: Glezer M. G., Kiseleva A. E., Astashkin E. I. Effect of L-carnitine on heart rate and QTc in patients with acute coronary syndrome. *Russian Heart Journal.* 2015;14 (2):78–84

SUMMARY

Aim. To evaluate the capability of L-carnitine for QT correction in patients with acute coronary syndrome (ACS). **Materials and methods.** This prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled study included 58 patients with ACS who have not undergone surgical interventions (29 patients in the L-carnitine treatment group and 29 patients in the placebo group). L-carnitine 2 g i.v., was administered twice daily during the first 3 days and 2 g once daily – from day 4 through day 15 (or until discharge from the hospital if occurred earlier). The QT interval was measured on days 1, 2, 3, 5, 7, and 12–14 of the disease in standard lead II for at least three successive cycles; mean values were calculated. The values were corrected for the heart rate (HR) according to the Bazett formula (QTc). **Results.** The compared groups did not differ in their baseline characteristics. Reduced HR and QTc values were observed in both groups. However, in the placebo group, the QTc decrease was not significant (from 439.1±36.9 msec to 422.9±27.7 msec at days 12–14 of ACS). In the L-carnitine treatment group, the QTc decrease from day 1 to days 12–14 of disease was significant (from 457.5±39.5 msec to 413.2±30.5 msec; $p < 0.00001$). In the L-carnitine group, the decrease was significantly greater at all observation points, and at days 12–14 it reached 9.3±7.3% vs. 2.0±8.2% in the placebo group ($p = 0.002$). The decrease in QTc was greater for patients with the baseline QTc duration above 440 msec. In the L-carnitine group, significant decreases were observed from the first day of disease whereas in the placebo group – only by day 7 of disease. When baseline QTc was shorter than 440 msec, significant decreases were observed in the L-carnitine group by day 7 of disease whereas changes were absent in the placebo group. In patients with MI, significant QTc changes in response to the L-carnitine treatment were observed from the first day of disease, and the magnitude of the QTc decrease was significantly different from QTc changes in the placebo group. The QTc decrease was not significant in patients with unstable angina. **Conclusion.** L-carnitine restricted changes in the corrected QT interval, the marker for high risk of unfavorable events, in ACS patients.

Интервал QT отражает время общей электрической активности желудочков, включая как деполяризацию, так и реполяризацию. Для унификации получаемых результатов обычно используют значения интервала QT, скорректированные на ЧСС (QTc). Механизмы, которые ответственны за увеличение продолжительности интервала QT, окончательно не ясны. Так, увеличение продолжительности QT отмечается у лиц старших возрастных групп, наблюдаются суточные и сезонные (удлинение наблюдается в зимний период) колебания продолжительности интервала QT [1–3]. Удлинение скорректированного интервала QT рассматривают, как маркер неблагоприятных исходов у различных категорий людей. Так, в общей популяции 1 658 мужчин и 1 797 женщин, проживающих в Дании, в возрасте 30–60 лет (13 лет наблюдения) удлинение QTc более 430 мс при учете других ФР, таких как возраст, пол, перенесенный ИМ, стенокардия, курение, уровень ХС, ЧСС, увеличивало риск смерти в 2,9 (95% ДИ 1,1–7,8) раза, риск сердечно-сосудистой смерти, а также фатальные и нефатальные сердечные заболевания в 2,7 (95% ДИ 1,4–5,5) раза [4]. В Роттердамском исследовании показано, что у людей старше 55 лет (2 083 мужчины и 3 158 женщин) удлиненный QTc увеличивал риск неблагоприятных событий независимо от наличия АГ, СД, перенесенного ИМ. У мужчин с верхним квартилем величины QT по сравнению с нижним риск смерти по всем причинам составил 1,8 (95% ДИ: 1,3–2,4), смерти по сердечно-сосудистым причинам 1,7 (95% ДИ 1,0–2,7), у женщин риск сердечно-сосудистой смерти был даже более высоким [5]. Аналогичные данные получены и в исследованиях ARIC [6] и Oregon Sudden Unexpected Death Study, проведенном с участием пациентов с ИБС [7].

Определенный интерес представляют данные о взаимосвязи удлиненного интервала QTc у пациентов с АГ и гипертрофией ЛЖ (ГЛЖ) [8–10], так как известно, что наличие ГЛЖ особенно концентрического типа сочетается с большим риском внезапной смерти [11, 12]. Целый ряд заболеваний, в частности, ХОБЛ [13], сопровождается увеличением продолжительности QT и повышением риска внезапной смерти. Также и у пациентов с ревматоидным артритом увеличение продолжительности QT на 50 мс практически удваивало риск общей смерти – ОР 2,17 (95% ДИ 1,21–3,90) [14]. Контроль продолжительности QT является обязательным при оценке безопасности действия лекарственных препаратов, особенно обладающих антиаритмическими свойствами.

Первые сообщения о неблагоприятной роли удлиненного интервала QT в долгосрочном прогнозе при ИМ появились в середине 80-х годов XX века [15]. Исследования последних лет подтверждают эти данные [16]. Как показано в исследовании MERLIN-TIMI 36, увеличение QTc более 440 мс у мужчин и более 470 мс у женщин с ОКС

без подъема сегмента ST ассоциировалось с двукратным увеличением риска внезапной смерти [17]. При этом увеличение продолжительности QTc на каждые 10 мс увеличивало риск внезапной смерти на 8% (p=0,007).

Целью данного исследования явилось изучение возможности влияния внутривенного введения L-карнитина на продолжительность интервала QT в раннем периоде ОКС.

Материал и методы

Дизайн исследования – проспективное двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах.

Критерии включения пациентов: пациенты с ОКС, не подвергавшиеся инвазивному коронарному вмешательству, старше 18 лет; наличие ИМ; типичный болевой приступ продолжительностью более 20 мин; изменения на ЭКГ в виде подъема или депрессии интервала ST на ЭКГ; появление новой блокады левой ножки пучка Гиса; наличие повышенного уровня тропонина; наличие нестабильной стенокардии (НС); учащение или усиление типичных стенокардических болей; наличие депрессии интервала ST; отсутствие повышения уровня тропонина; подписанное согласие пациента на проведение исследования.

Критерии невключения пациентов: боли или изменения на ЭКГ, возникшие в связи с повышением АД (более 180 и 100 мм рт. ст.); кардиогенный шок; хронические заболевания печени и почек с выраженными нарушениями функции (повышение уровня АСТ, АЛТ более чем в два раза от верхней границы нормы и снижение уровня клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин); наличие хронических интоксикаций (алкоголизм, наркомания); прием других препаратов метаболического действия.

Рандомизация в группу плацебо (n=29) и группу активного лечения (n=29) проводилась случайным образом с помощью таблицы простых чисел.

Препарат L-карнитина (Элькар для внутривенного и внутримышечного введения, ООО «ПИК-ФАРМА», Россия) или плацебо назначались сразу после рандомизации пациента. Способ введения препарата – внутривенно капельно. Перед внутривенным введением содержимое ампулы растворяли в 100–200 мл 0,9% раствора хлорида натрия. В течение первых 3-х суток препарат вводили по 2 г (4 ампулы) 2 раза в сутки (всего 8 ампул в сутки), с 4-х по 15-е сутки (или до выписки, если она происходила раньше) по 2 г (4 ампулы) 1 раз в сутки.

Продолжительность наблюдения – не менее 15 дней или до выписки пациента из стационара.

ЭКГ регистрировали в покое в 12 общепринятых отведениях при скорости движения бумаги 25 мм/с в день поступления и затем на 2, 3, 5, 7 и 12–15-е сутки госпитализации.

Измерение интервала QT производили вручную от места перехода изоэлектрической линии сегмента P-Q (R) в зубец Q (R) до поздней точки зубца T, которую определяли как окончание зубца T, в месте пересечения изоэлектрической линии T-P с касательной, проведенной по максимальному наклону нисходящей части волны T. В отведениях, где присутствовала U волна, окончанием T-волны считалась низшая точка между двумя волнами U и T. Измерение проводилось во II стандартном отведении, интервал QT и предшествующий ему интервал R-R измерялся не менее чем в трех последовательных циклах с расчетом средних значений. Для корректного измерения и клинической интерпретации интервала QT использовалась формула Базетта:

$$QTc = QT / \sqrt{RR},$$

где QTc – скорректированный интервал QT, R-R – время между соседними зубцами R на ЭКГ.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета статистических программ SAS (Statistical Analysis System, SAS Institute Inc., США) с применением параметрических и непараметрических алгоритмов вариационной статистики, учитывающих шкалы измерений каждого показателя. Для показателей, измеренных по интервальной шкале, рассчитывали средние значения, стандартные отклонения, ошибки среднего значения, медианы, интерквартильные расстояния и т.п. Для показателей, измеряемых по номинальной («наличие/отсутствие») или ранговой шкале, определяли частоту регистрации разных порядковых оценок показателя в процентах. Необходимые размеры выборок для последующих межгрупповых сравнений вычисляли по специальным формулам, основанным на χ^2 критерии Фишера и t-критерии Стьюдента. При анализе межгрупповых различий для показателей, измеренных по интервальной шкале, рассчитывали значения t-критерия Стьюдента для независимых выборок по соответствующим формулам в трех различных модификациях, учитывающих особенности статистического распределения конкретных показателей. Значимость внутригрупповой динамики таких показателей за период лечения оценивали по соответствующим t-критериям для парных измерений.

Результаты

В соответствии с критериями включения и исключения в исследование вошли 58 пациентов, клиническая характеристика которых приведена в таблице 1. Как видно из приведенных данных, рандомизация была успешной и группы практически не отличались по своим антропометрическим, анамнестическим и клиническим характеристикам, кроме величины ЧСС.

Таблица 1. Клиническая характеристика включенных пациентов

Показатель	Группа плацебо (n=29)	Группа L-карнитина (n=29)	p
Возраст, лет	67±9,7	68±9	0,768
Мужчины	14	11	0,605
Анамнестические данные			
Работающие, %	41	20	0,051
Семейные, %	75	48	0,769
Курящие, %	34	31	0,458
Регулярные физические нагрузки, %	0	30	0,820
ИМ в анамнезе, %	41	44	0,174
Жалобы при поступлении			
Сердцебиение, %	10	24	0,151
Ангинозные боли, %	79	93	0,233
Одышка, %	20	40	0,339
Слабость, %	40	30	0,653
Объективные данные			
Рост, см	164,3±7,2	163,8±7,3	0,878
Масса тела, кг	77±11,1	76,0±10,3	0,841
ИМТ, кг/м ²	25,62±9,7	28,7±3,2	0,385
ЧСС, уд/мин	80,6±9,3	82,7±10,0	0,026
САД, мм рт. ст.	135±15,8	137,8±11,8	0,672
Диастолическое давление, мм рт. ст.	80±10,5	80,6±11,3	0,913
НК (НУНА)	1,7	1,6	0,824

Здесь и в табл. 2–4: данные представлены в абсолютных цифрах, а также в виде средней величины и стандартного отклонения ($M \pm \sigma$); % – доля от общего числа пациентов; p – достоверность различий между группой леченных L-карнитином и плацебо.

Таблица 2. Влияние внутривенного введения L-карнитина на интервал QTc у пациентов с ОКС

Время исследования	Показатель	Группа L-карнитина	Группа плацебо	p
1 сутки	QTc	457,5±39,5	439,1±36,9	0,073
	QTc	424,7±30,2	432,8±37,2	0,369
2 сутки	%	-6,9±6,3	-1,2±7,9	0,004
	p ₁	0,000	0,514	
	QTc	419,6±33,5	423,8±36,3	0,666
3 сутки	%	-8,0±6,7	-1,9±7,2	0,003
	p ₁	0,000	0,131	
	QTc	426,3±39,8	421,9±33,5	0,673
5 сутки	%	-6,9±7,4	-2,5±6,6	0,029
	p ₁	0,005	0,083	
	QTc	415,3±24,0	431,1±43,5	0,108
7 сутки	%	-8,2±6,6	0,0±11,3	0,002
	p ₁	0,000	0,471	
	QTc	413,2±30,5	422,9±27,7	0,245
12–14 сутки	%	-9,3±7,3	-2,0±8,2	0,002
	p ₁	0,000	0,080	

Здесь и в табл. 3–4: % и p₁ – двыраженность изменения и достоверность различий по сравнению с 1-м днем наблюдения, соответственно; p – достоверность различий между группами пациентов, леченных L-карнитином или плацебо.

Элькар®

левокарнитин

Раствор для инъекций



Энергетическая реанимация клеток

- ◆ При остром инфаркте миокарда по сравнению со стандартной терапией:
 - снижает на 39% риск ранней смертности^[1]
 - снижает на 82% уровень тропонина на 5 -7 сутки^[2]
- ◆ При остром коронарном синдроме по сравнению со стандартной терапией^[3,4]:
 - снижает на 7,3% длительность интервала QTc на 12-14 сутки
 - снижает на 27,6% дисперсию интервала QTc на 12-14 сутки
 - ускоряет функциональное восстановление желудочков
- ◆ Снижает летальность пациентов с кардиогенным шоком до 22,2 %^[5]



[1] – Тарантини Г. и соавт. CEDIM 2 // Российский кардиологический журнал 2011; 4(90): 77-84

[2] – Семиголовский Н.Ю. и соавт. // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия 2013; 3(6): 43-46

[3] – Глезер М.Г. и соавт. // Кардиология 2015; 3(55): 19-24

[4] – Глезер М.Г. и соавт. // Сердце: журнал для практикующих врачей 2015; 2(14): 78-84

[5] – Corbucci GG, et al. // Int J Clin Pharmacol Res 1993; 13(2): 87-91



Таблица 3. Влияние внутривенного введения L-карнитина на интервал QTc в зависимости от формы ОКС

Время исследования	Показатель	Группа L-карнитина			Группа плацебо			P ₂	P ₃
		НС	ИМ	p	НС	ИМ	p		
1 сутки	QTc	438,8±19,4	466,0±43,7	0,087	438,4±41,6	439,5±35,4	0,979	0,937	0,046
	QTc	426,2±29,3	424,0±31,3	0,858	420,5±35,7	439,2±37,3	0,710	0,204	0,175
2 сутки	%	-2,9±4,2	-8,7±6,4	0,021	-3,8±6,0	0,2±8,5	0,701	0,191	0,001
	p ₁	0,272	0,001		0,317	0,976			
3 сутки	QTc	418,6±31,3	420,1±35,4	0,917	415,4±36,3	429,4±36,4	0,839	0,354	0,463
	%	-4,7±4,2	-9,6±7,2	0,067	-5,0±6,4	0,2±7,1	0,893	0,076	0,000
	p ₁	0,100	0,001		0,205	0,420			
5 сутки	QTc	423,2±32,6	427,8±43,7	0,782	426,8±28,2	418,9±37,0	0,805	0,588	0,537
	%	-4,6±5,0	-8,0±8,2	0,268	-2,9±4,7	-2,2±7,7	0,452	0,820	0,046
	p ₁	0,235	0,011		0,491	0,108			
7 сутки	QTc	411,6±17,7	417,1±26,8	0,589	424,5±24,8	435,1±52,1	0,223	0,574	0,209
	%	-5,4±3,6	-9,6±7,4	0,128	-2,9±4,7	1,7±13,8	0,213	0,345	0,005
	p ₁	0,007	0,000		0,396	0,769			
12–14 сутки	QTc	415,3±35,0	412,2±29,1	0,805	422,2±15,4	423,3±33,5	0,599	0,927	0,315
	%	-5,4±6,4	-11,2±7,1	0,047	-3,5±9,4	-1,2±7,7	0,629	0,513	0,000
	p ₁	0,105	0,000		0,286	0,183			

Данные представлены в виде M±σ; p – достоверность различий между подгруппами пациентов с НС и ИМ; p₁ – достоверность различий показателей по сравнению с 1-м днем заболевания; p₂ – достоверность различий между подгруппами пациентов с НС, в группах получавших L-карнитин или плацебо; p₃ – достоверность различий между подгруппами пациентов с ИМ, в группах получавших L-карнитин или плацебо.

Таблица 4. Влияние внутривенного введения L-карнитина на интервал QTc в зависимости от его исходной величины

Время исследования	Показатель	Группа L-карнитина			Группа плацебо			P ₂	P ₃
		QTc<440 мс	QTc>440 мс	p	QTc<440 мс	QTc>440 мс	p		
1 сутки	QTc	416,9±11,6	473,0±35,1	0,000	412,9±19,0	471,4±26,2	0,000	0,595	0,889
	QTc	407,6±16,8	431,2±31,9	0,059	418,3±31,4	450,6±37,1	0,017	0,382	0,115
2 сутки	%	-2,2±4,3	-8,7±6,1	0,011	1,4±7,6	-4,3±7,4	0,052	0,234	0,073
	p ₁	0,219	0,000		0,565	0,111			
3 сутки	QTc	401,0±24,5	427,4±34,2	0,060	411,3±27,6	446,1±40,6	0,018	0,385	0,214
	%	-3,8±4,2	-9,7±6,8	0,034	-0,3±6,6	-4,7±7,8	0,151	0,184	0,092
	p ₁	0,120	0,000		0,845	0,090			
5 сутки	QTc	404,2±25,7	435,5±41,5	0,060	409,6±22,8	442,3±39,6	0,017	0,611	0,686
	%	-3,1±5,0	-8,5±7,8	0,081	-0,7±4,7	-5,4±8,4	0,089	0,267	0,347
	p ₁	0,224	0,004		0,660	0,050			
7 сутки	QTc	402,3±14,6	420,7±25,3	0,066	423,4±47,3	444,0±35,2	0,272	0,234	0,056
	%	-3,5±3,4	-10,2±6,7	0,013	2,8±12,5	-4,6±7,7	0,127	0,183	0,059
	p ₁	0,043	0,000		0,418	0,048			
12–14 сутки	QTc	401,0±17,3	418,3±33,7	0,184	415,8±24,4	434,6±30,2	0,109	0,146	0,229
	%	-3,8±3,0	-11,6±7,4	0,009	1,0±7,6	-7,0±7,1	0,018	0,104	0,135
	p ₁	0,049	0,000		0,715	0,006			

Данные представлены в виде M±σ; % – относительное изменение в процентах; p – достоверность различий между подгруппами пациентов с QTc < 440 мс и QTc > 440 мс; p₁ – достоверность различий показателей по сравнению с 1-м днем заболевания; p₂ – достоверность различий между подгруппами пациентов с QTc < 440 мс, в группах получавших L-карнитин или плацебо; p₃ – достоверность различий между подгруппами пациентов с QTc > 440 мс, в группах получавших L-карнитин или плацебо.

Лечение пациентов с ОКС приводило к закономерно-му снижению ЧСС. Динамика ЧСС не отличалась в группах пациентов, леченных L-карнитином (от 83,8±14,4 до 62,2±9,7 уд/мин к 12–14-м суткам лечения) и плацебо (от 81,9±12,0 до 60,0±9,4 уд/мин).

Как видно из данных, представленных в таблице 2, в обеих группах больных отмечалось уменьшение значений QTc. Однако в группе получавших плацебо это

снижение не было достоверным. В группе же пациентов, получавших L-карнитин, уменьшение продолжительности QTc было достоверным с первого дня заболевания. При оценке выраженности уменьшения продолжительности QTc установлено, что в группе L-карнитина снижение было достоверно большим на всех сроках наблюдения.

Из проведенного анализа влияния L-карнитина на продолжительность интервала QTc в зависимости

от варианта ОКС (табл. 3) видно, что продолжительность QTс снижалась и в группе пациентов с НС и в группе пациентов с ИМ. Однако в группе с НС уменьшение QTс не носило достоверного характера. В группе пациентов с ИМ лечение L-карнитином приводило к достоверному уменьшению длительности QTс начиная с первого дня заболевания, и выраженность снижения достоверно отличалась от динамики QTс в группе плацебо.

При анализе выраженности изменений длительности интервала QTс в зависимости от его исходной величины (табл. 4) видно, что более выраженное уменьшение происходило в группах пациентов, исходно имевших длительность QTс >440 мс. При этом в группе карнитина у лиц, имевших большую продолжительность интервала QTс, уменьшение наблюдалось с первого дня заболевания. В группе плацебо уменьшение QTс достигло достоверности лишь к 7-му дню заболевания. В группе леченных L-карнитином при исходном QTс <440 мс также наблюдалось уменьшение его продолжительности к 7-му дню заболевания. В группе плацебо у лиц с QTс <440 мс достоверных изменений не наблюдалось.

Обсуждение

Впервые в рамках рандомизированного плацебо-контролируемого проспективного клинического исследования проведено изучение влияния L-карнитина на параметры электрической стабильности миокарда у пациентов с различными вариантами ОКС. Установлена возможность L-карнитина в более ранние сроки и более выраженно уменьшать продолжительность интервала QTс, также как ранее было показано снижение дисперсии QTс [18]. Тем самым подтверждена возможность с помощью L-карнитина снижать параметры, определяющие высокий риск смерти у данной категории пациентов. Важно, что наиболее отчетливым эффектом был у пациентов с исходно большой продолжительностью QTс более 440 мс. Причем проявлялся этот эффект, начиная с первого дня лечения. Это принципиально отличалось от эффектов, наблюдавшихся у пациентов, которые получали плацебо в сочетании со стандартной терапией, применяемой при ОКС. В этой группе пациентов вообще не было изменений продолжительности QTс с исходно нормальными значениями, а в группе с QTс более 440 мс изменения наблюдались лишь к 7-му дню заболевания и были достоверно менее выраженными, чем в группе получавших терапию L-карнитином.

Известно, что увеличение продолжительности QTс является четким предиктором смерти и возникновения жизнеугрожающих нарушений ритма сердца при ИМ [19]. Продолжительность ЭКГ интервалов связана с функционированием ионных каналов и молекул переносчиков, с помощью которых ионы натрия, калия и каль-

ция пассивно, по градиентам концентраций переносятся через плазматическую мембрану в клетку или из клетки во внешнюю среду, а за создание ионных градиентов ответственен активный транспорт, осуществляемый с помощью соответствующих АТФ-аз, использующих энергию гидролиза АТФ. Поддержание динамического равновесия транспортных систем и ионного гомеостаза возможно лишь при нормальном энергетическом обмене, связанном главным образом с митохондриями кардиомиоцитов. При ишемии снижение синтеза АТФ и нарушение регуляции энергетического обмена приводят к изменению ионного баланса и мембранного потенциала на сарколемме, следствием которого является нарушение ритма. L-карнитин является центральным компонентом «карнитинового челнока», ответственного за поступление в митохондрии кардиомиоцитов основного энергетического субстрата – длинноцепочечных жирных кислот. Дефицит L-карнитина нарушает энергетический обмен кардиомиоцитов, а его ликвидация играет важную роль в восстановлении синтеза АТФ и нормализации ионного баланса, что может уменьшать риск возникновения нарушений электрической активности и ритма сердца [20]. В нескольких исследованиях показана способность L-карнитина значительно уменьшать смертность (1,2 против 12,5%; $p < 0,005$) [21]. У пациентов с ИМ введение L-карнитина сопровождалось уменьшением такого комбинированного показателя, как смерть по сердечным причинам + нефатальный ИМ (15,6% против 26% в группе плацебо) [22]. Аналогично и в исследовании CEDIM 2 введение L-карнитина приводило к 39%-му ($p = 0,04$) снижению смерти в течение первых 5 суток у пациентов с острым передним ИМ [23]. Эти данные позднее были подтверждены в мета-анализе 13 исследований с L-карнитином при ИМ, где показано не только уменьшение частоты приступов стенокардии на 40% ($p < 0,001$), повторных ИМ на 20% и СН на 15%, но и значимое снижение общей смертности на 27% ($p < 0,001$) и желудочковых нарушений ритма на 65% ($p < 0,001$) [24]. На снижение частоты желудочковых нарушений ритма у пациентов с острым ИМ указывают и данные других исследований и именно с этим связывают снижение смерти пациентов [22, 25, 26] Кроме того, позитивные эффекты L-карнитина могут быть объяснены снижением процессов воспаления и оксидативного стресса [27].

Заключение

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что внутривенное введение препарата L-карнитина (Элькар для внутривенного и внутримышечного введения, компания ПИК-ФАРМА, Россия) в ранние сроки ОКС снижает продолжительность интервала QTс, который рассматривают как маркер неблагоприятного прогноза.

1. Reardon M, Malik M. QT interval change with age in an overtly healthy older population. *Clin Cardiol.* 1996 Dec;19 (12):949–52.
2. Molnar J, Zhang F, Weiss J et al. Diurnal pattern of QTc interval: how long is prolonged? Possible relation to circadian triggers of cardiovascular events. *J Am Coll Cardiol.* 1996 Jan;27 (1):76–83.
3. Beyerbach DM, Kovacs RJ, Dmitrienko AA et al. Heart rate-corrected QT interval in men increases during winter months. *Heart Rhythm.* 2007 Mar;4 (3):277–81.
4. Elming H, Holm E, Jun L et al. The prognostic value of the QT interval and QT interval dispersion in all-cause and cardiac mortality and morbidity in a population of Danish citizens. *Eur Heart J.* 1998 Sep;19 (9):1391–400.
5. de Bruyne MC, Hoes AW, Kors JA et al. Prolonged QT interval predicts cardiac and all-cause mortality in the elderly. The Rotterdam Study. *Eur Heart J.* 1999 Feb;20 (4):278–84.
6. Dekker JM, Crow RS, Hannan PJ et al. Heart rate-corrected QT interval prolongation predicts risk of coronary heart disease in black and white middle-aged men and women – the ARIC study. *J Am Coll Cardiol.* 2004 Feb 18;43 (4):565–71.
7. Chugh SS, Reinier K, Singh T et al. Determinants of prolonged QT interval and their contribution to sudden death risk in coronary artery disease: the Oregon Sudden Unexpected Death Study. *Circulation.* 2009 Feb 10;119 (5):663–70.
8. Swynghedauw B, Baillard C, Milliez P. The long QT interval is not only inherited but is also linked to cardiac hypertrophy. *J Mol Med (Berl).* 2003 Jun;81 (6):336–45.
9. Panikkath R, Reinier K, Uy-Evanado A et al. Electrocardiographic predictors of sudden cardiac death in patients with left ventricular hypertrophy. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2013 May;18 (3):225–9.
10. Soliman EZ, Shah AJ, Boerkircher A et al. Inter-relationship between electrocardiographic left ventricular hypertrophy and QT prolongation as predictors of increased risk of mortality in the general population. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2014 Jun;7 (3):400–6.
11. Narayanan K, Reinier K, Teodorescu C et al. Electrocardiographic versus echocardiographic left ventricular Hypertrophy and sudden cardiac arrest in the community. *Heart Rhythm.* 2014 Jun;11 (6):1040–6.
12. Verma A, Meris A, Skali H et al. Prognostic implications of left ventricular mass and geometry following myocardial infarction: the VALIANT (VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion) Echocardiographic Study. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2008 Sep;1 (5):582–91.
13. Sievi NA, Clarenbach CF, Camen G et al. High prevalence of altered cardiac repolarization in patients with COPD. *BMC Pulm Med.* 2014 Apr 2;14:55.
14. Panoulas VF, Toms TE, Douglas KM et al. Prolonged QTc interval predicts all-cause mortality in patients with rheumatoid arthritis: an association driven by high inflammatory burden. *Rheumatology (Oxford).* 2014 Jan;53 (1):131–7.
15. Schwartz PJ, Wolf S. Q-T interval prolongation as predictor sudden death in patients with myocardial infarction. *Circulation.* 1978 Jun;57 (6):1074–7.
16. Gadaleta F, Llois S, Kaski JC. Corrected QT interval: a prognostic marker in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome? *Trends Cardiovasc Med.* 2011 Jul;21 (5):129–35.
17. Karwatowska-Prokopczuk E, Wang W, Cheng ML et al. The risk of sudden cardiac death in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome and prolonged QTc interval: effect of ranolazine. *Europace.* 2013 Mar;15 (3):429–36.
18. Глезер М. Г. Киселева А. Е., Асташкин Е. И. Влияние L-карнитина на дисперсию интервала QT у пациентов с острым коронарным синдромом. *Кардиология* 2015; 3:4–9
19. Ahnve S, Helmers C, Lundman T. QTc intervals at discharge after acute myocardial infarction and long-term prognosis. *Acta Med Scand.* 1980;208 (1-2):55–60.
20. Асташкин Е. И., Глезер М. Г. Роль L-карнитина в энергетическом обмене кардиомиоцитов и лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* 2012;6:58–65.
21. Sakata K, Hayashi H, Kobayashi A, Yamazaki N. Mechanism of arrhythmias induced by palmitoylcarnitine in guinea pig papillary muscle. *Cardiovasc Res.* 1989 Jun;23 (6):505–11.
22. Singh RB, Niaz MA, Agarwal P et al. A randomized, double-blind, placebo controlled trial of L-carnitine in suspected myocardial infarction. *Postgrad Med J.* 1996 Jan;72 (843):45–50.
23. Tarantini G, Scrutinio D, Bruzzi P et al. Metabolic treatment with L-carnitine in acute anterior ST segment elevation myocardial infarction. A randomized controlled trial. *Cardiology.* 2006;106 (4):215–23.
24. DiNicolantonio JJ, Lavie CJ, Fares H et al. L-carnitine in the secondary prevention of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2013 Jun;88 (6):544–51.
25. Martina B, Zuber M, Weiss P et al. Anti-arrhythmia treatment using L-carnitine in acute myocardial infarct. *Schweiz Med Wochenschr.* 1992 Sep 12;122 (37):1352–5.
26. Rizzon P, Biasco G, Di Biase M et al. High doses of L-carnitine in acute myocardial infarction: metabolic and antiarrhythmic effects. *Eur Heart J.* 1989 Jun;10 (6):502–8.
27. Dinicolantonio JJ, Niazi AK, McCarty MF et al. L-carnitine for the treatment of acute myocardial infarction. *Rev Cardiovasc Med.* 2014;15 (1):52–62.

МАТЕРИАЛ ПОСТУПИЛ В РЕДАКЦИЮ 10/02/2015