

DOI: <https://doi.org/10.17816/cardar629168>

# Возможности метаболической терапии у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий в сочетании с ожирением, артериальной гипертензией и/или ишемической болезнью сердца

Т.И. Балабанович<sup>1</sup>, В.С. Голышко<sup>1</sup>, И.А. Синкевич<sup>2</sup>, Э.С. Шкута<sup>2</sup>, Е.А. Венедиктова<sup>2</sup>, П.В. Балюк<sup>2</sup>, А.В. Кныш<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь;

<sup>2</sup> Городская клиническая больница № 3, Гродно, Беларусь

## АННОТАЦИЯ

Приводится опыт обследования и лечения пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, страдающих ожирением, артериальной гипертензией и/или ишемической болезнью сердца, которым в дополнение к традиционной терапии был назначен левокарнитин (препарат «Карнимет», ИПТУП «Реб-Фарма», Республика Беларусь), что позволило эффективно и безопасно поддержать синусовый ритм после кардиоверсии и улучшить функциональный статус пациентов.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий; левокарнитин; рецидив; профилактика.

## Как цитировать

Балабанович Т.И., Голышко В.С., Синкевич И.А., Шкута Э.С., Венедиктова Е.А., Балюк П.В., Кныш А.В. Возможности метаболической терапии у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий в сочетании с ожирением, артериальной гипертензией и/или ишемической болезнью сердца // Cardiac Arrhythmias. 2024. Т. 4, № 1. С. 5–14. DOI: <https://doi.org/10.17816/cardar629168>

DOI: <https://doi.org/10.17816/cardar629168>

# Opportunities of metabolic treatment in paroxysmal atrial fibrillation patients with obesity, arterial hypertension and/or ischemic heart disease

Tatiana I. Balabanovich<sup>1</sup>, Valentina S. Golyshko<sup>1</sup>, Irina A. Sinkevich<sup>2</sup>, Elen S. Shkuta<sup>2</sup>, Elizaveta A. Veniadziktava<sup>2</sup>, Pavel V. Baliuk<sup>2</sup>, Alexei V. Knysh<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Grodno State Medical University, Grodno, Belarus;

<sup>2</sup> City Clinical Hospital No. 3 of Grodno, Grodno, Belarus

## ABSTRACT

This article provides the experience of examination and treatment of paroxysmal atrial fibrillation patients with concomitant obesity, arterial hypertension and/or ischemic heart disease, who were prescribed levocarnitine in addition to traditional therapy. The addition of levocarnitine in management of atrial fibrillation was found to be capable of reducing the atrial fibrillation burden after cardioversion and improve the functional state of the patients.

**Keywords:** atrial fibrillation; levocarnitine; recurrence; prevention.

## To cite this article

Balabanovich TI, Golyshko VS, Sinkevich IA, Shkuta ES, Veniadziktava EA, Baliuk PV, Knysh AV. Opportunities of metabolic treatment in paroxysmal atrial fibrillation patients with obesity, arterial hypertension and/or ischemic heart disease. *Cardiac Arrhythmias*. 2024;4(1):5–14. DOI: <https://doi.org/10.17816/cardar629168>

Received: 06.11.2023

Accepted: 26.12.2023

Published online: 06.05.2024

## ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия представлены убедительные доказательства того, что фибрилляция предсердий (ФП) является одной из наиболее часто встречающихся форм нарушений сердечного ритма [1, 2]. В подтверждение этого R.G. Trohman et al. приводят следующие данные: по прогнозам, к 2050 году ожидается, что в Америке страдать ФП будут 6–12 млн человек, численность пациентов с ФП в Азии достигнет 70 млн, в Европе — превысит 17,9 млн человек к 2060 году [1, 2]. Наличие ФП увеличивает риск смерти в 1,5–3,5 раза, инициирует до 20–30 % случаев инсульта, способствует прогрессированию сердечной недостаточности, сосудистой деменции, обуславливает депрессию и плохое качество жизни [1]. Отсюда следует необходимость эффективного лечения и профилактики ФП, что представляет собой животрепещущую, но до конца не решенную проблему. Несмотря на использование по отдельности или вместе медикаментозного, интервенционного и хирургического методов терапии ФП, рецидив аритмии развивается в 40–50 % случаев [3]. Подобная ситуация побуждает к использованию при ФП как общих концепций лечения, основанных на наиболее существенных аспектах и закономерностях патогенеза аритмии, так и частных, но весьма важных отличительных особенностей различных клинико-патогенетических фенотипов ФП.

В последнее время публикуются сообщения об успешности применения левокарнитина в лечении пациентов кардиологического профиля. Так, в метаанализе J.J. DiNicolantonio et al. (13 исследований, 3629 пациентов) было продемонстрировано, что использование левокарнитина в терапии пациентов с инфарктом миокарда снижает риск общей смертности на 27 %, а риск желудочковых аритмий — на 65 % [4]. В ряде публикаций отмечено, что включение левокарнитина в традиционную терапию усиливает антиангинальный эффект, улучшает клиническое течение хронической сердечной недостаточности, оказывает противовоспалительный эффект [5–7]. Вместе с тем в клинической практике лечения ФП применение левокарнитина менее исследовано. Существующие литературные данные свидетельствуют, что использование левокарнитина в 3 раза снижает риск развития послеоперационной ФП после реконструктивного вмешательства на аортальном клапане [8]. Эффективность левокарнитина в отношении профилактики ФП была показана в рандомизированном исследовании у пациентов после коронарного шунтирования [7].

Дисбаланс поглощения и окисления жирных кислот в клетках сердца при ФП, ассоциированной с ожирением, провоцирует развитие липотоксической предсердной кардиопатии с последующим инициированием процессов перекисного окисления липидов и повреждением мембранных структур [9]. В этих условиях наблюдается снижение активности таких ферментов, как 5'-аденозин

монофосфат-активируемой протеинкиназы (*англ.* activated protein kinase — AMPK) и карнитин-пальмитойлтрансферазы 1В (*англ.* Carnitine palmitoyltransferase 1B — CPT1B) и некоторых других энзимов, необходимых для адекватного  $\beta$ -окисления жирных кислот [10]. В опытах на крысах с пароксизмальной ФП и ожирением Y. Zhang et al. обнаружили, что введение левокарнитина повышает активность AMPK, нормализует скорость процесса  $\beta$ -окисления и устраняет проаритмогенные эффекты на миокард, тем самым предупреждая прогрессирование ФП и стимулируя реверсию ремоделирования сердца [10].

Таким образом, действенность левокарнитина при ФП является убедительной, патогенетически обоснованной и открывает новые перспективы в терапии данной аритмии.

**Цель исследования** — оценка комплексного лечения с включением левокарнитина у пациентов с пароксизмальной формой ФП в сочетании с ожирением, артериальной гипертензией (АГ) и/или ишемической болезнью сердца (ИБС).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исходя из цели исследования были проанализированы медицинские карты 60 стационарных пациентов, госпитализированных в кардиологическое отделение учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница № 3 г. Гродно» по поводу пароксизмальной формы ФП с сопутствующими ожирением, АГ и/или ИБС, в возрасте от 48 до 83 лет (средний возраст  $65,0 \pm 8,4$  года). Из них мужчин 37 (61,7 %), женщин 23 (38,3 %).

По продолжительности анамнеза ФП 29 (48 %) пациентов имели в анамнезе до 1 года, 31 (52 %) пациент — ФП более 1 года. Кроме того, все пациенты страдали ожирением (индекс массы тела (ИМТ) в среднем по выборке составил  $34,5 \pm 3,2$  кг/м<sup>2</sup>): ожирение I степени отмечено у 31 (51,7 %) пациента, ожирение II степени — у 25 (41,7 %) пациентов, ожирение III степени — у 4 (6,6 %) пациентов. АГ страдали 54 (90 %) пациента выборки (с I степенью — 11 пациентов, со II степенью — 44 пациента), ИБС страдали 49 (82 %) пациентов (постинфарктный кардиосклероз был в анамнезе у 18 пациентов, у 31 пациента была установлена стабильная стенокардия II функционального класса (ФК)). У 8 (13,3 %) пациентов в анамнезе был инфаркт головного мозга. Признаки хронической сердечной недостаточности с I ФК по NYHA были у 20 (33,33 %) пациентов, с II ФК по NYHA — у 40 (66,67 %) пациентов. Стоит отметить, что все пациенты имели сохраненную фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) и были компенсированы.

В среднем срок текущего эпизода ФП составил 48 ч (минимальный эпизод ФП длился 14 ч, максимальный — до 4 сут). Всем пациентам была выполнена эффективная фармакологическая кардиоверсия с использованием антиаритмического препарата III класса — амиодарона. Согласно клиническим протоколам,

все пациенты получали традиционное комплексное лечение с учетом индивидуальной эффективности (амиодарон 400 (400; 600) мг),  $\beta$ -адреноблокаторы (метопролол 50 (50; 100) мг; бисопролол 5 (2,5; 5) мг), нитраты по требованию (молсидомин 2 мг), гиполипидемические (аторвастатин 20 (20; 40) мг), розувастатин 10 (10; 20) мг) и гипотензивные средства (лизиноприл 10 (10; 20) мг, периндоприл 4 (2; 8) мг, рамиприл 5 (5; 10) мг), валсартан 160 (80; 160) мг, амлодипин 10 (5; 10) мг), диуретики (спиронолактон 25 (25; 50) мг, торасемид 2,5 (2,5; 5) мг, индапамид 2,5 мг), антикоагулянт ривароксабан в дозе 20 мг). Решение об применении метаболического цитопротектора левокарнитина (препарат «Карнимет», «Реб-Фарма», Республика Беларусь) в комплексной терапии принималось врачебным консилиумом, в связи с отсутствием оптимального эффекта от предшествующей терапии и с письменного согласия пациента. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом клиники (от 30.12.2022 № 1484/01-М). Из данного количества пациентов 30 лиц (основная группа) в возрасте от 48 до 83 лет (18 (60 %) мужчин и 12 (40 %) женщин; средний возраст  $65,5 \pm 8,92$  года) в течение 10 дней в стационаре получали лечение препаратом «Карнимет» в дозе 1,0 г / 5 мл 1 раз/сут в виде медленной внутривенной инфузии в качестве дополнения к стандартной схеме терапии, а при выписке из стационара была рекомендована оптимальная комбинированная медикаментозная терапия основного заболевания с поддерживающим приемом левокарнитина в дозе 2,0 г в сут внутрь с курсом приема до 3 мес. Также были даны рекомендации по модификации образа жизни, включая формирование приверженности к средиземноморской диете и выполнение оптимальной физической активности. Контрольную группу сравнения составили 30 пациентов в возрасте от 54 до 83 лет (19 (63,3 %) мужчин, 11 (36,7 %) женщин; средний возраст  $64,5 \pm 8,01$  года), получавшие только стандартное индивидуально подобранное медикаментозное лечение указанными выше группами препаратов без левокарнитина. У всех пациентов отсутствовал анамнез кардиохирургического вмешательства и некоронарогенных заболеваний миокарда, эпилепсии, сахарного диабета, злокачественных новообразований, а также были исключены дисфункция щитовидной железы, хронические декомпенсированные заболевания внутренних органов, активный воспалительный процесс любой локализации, анемия, факт приема антиоксидантов или иных медикаментов, используемых для кардиотропной метаболической терапии.

В стационарных условиях проводилось клинико-инструментальное обследование пациентов до назначения препарата «Карнимет», включая регистрацию электрокардиограммы в 12 отведениях, расчет ИМТ по формуле Кетле ( $\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м}^2\text{)}$ ), выполнение общепринятых лабораторных анализов, дистанции 6-минутной ходьбы (6-МХ), эхокардиографии (Эхо-КГ) на аппарате

«Mindray DC-60» (Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd, Китай) с помощью датчика P4-2 с частотной полосой от 2 до 4 МГц с определением стандартных показателей протокола.

Оценку комплексного лечения с включением левокарнитина проводили через 12 (10; 12) нед. от начала терапии с учетом частоты рецидивирования ФП, изменения дистанции 6-МХ, динамике показателей Эхо-КГ. Статистический анализ выполнялся с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0 и RStudio 1.1.183. Соответствие данных закону нормального распределения проведено с помощью *W*-критерия Шапиро – Уилка. Поскольку большинство количественных признаков не подчинялось закону нормального распределения, при сравнении использовались непараметрические методы статистического анализа. Значения изучаемых показателей (для непрерывных величин) в случае их несоответствия закону нормального распределения приведены в виде медианы (*Me*) и интерквартильного интервала (25-й; 75-й процентиль); при соответствии количественных признаков закону нормального распределения использовали среднее арифметическое значение *M* и стандартное отклонение  $\sigma$  ( $M \pm \sigma$ ). Для оценки различий между 2 независимыми группами по количественному признаку применен *U*-тест Манна – Уитни. Для проверки гипотезы о равенстве медиан исследуемых показателей в нескольких группах применялся тест Краскела – Уоллиса. Для сравнения независимых групп по качественным признакам использованы точный критерий Фишера и  $\chi^2$  Пирсона. Проводился непараметрический корреляционный анализ по Спирмену. Анализ частоты рецидивов ФП выполнен по методу Каплана – Майера. Для оценки связи изучаемых параметров с достижением конечной точки использовали многофакторную логистическую регрессию с построением уравнения логистической регрессии с бинарным откликом и логит-функцией связи, также использовался регрессионный анализ Кокса. Для параметров, обладающих наибольшей диагностической эффективностью достижения конечной точки, осуществлялся расчет отношения шансов (ОШ). Достоверность различий в группах была принята при уровне статистической значимости  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Сравниваемые пациенты групп  $L_1$  и  $L_0$  были сопоставимы между собой по полу и возрасту. Достоверных межгрупповых различий по встречаемости коморбидных патологий не было выявлено. Все пациенты отметили хорошую переносимость препарата «Карнимет» и отсутствие нежелательных реакций при его назначении. В таблице 1 представлена исходная характеристика пациентов.

Достоверных различий по лекарственной терапии в стационаре (за исключением назначения левокарнитина) в исследуемых группах пациентов не выявлено (табл. 2).

В результате динамического исследования установлено, что в группе  $L_1$  наблюдалось статистически значимое увеличение толерантности к физической нагрузке с исходных 421,5 (390; 430) м до 440 (430; 480) м через 12 (10; 12) нед. ( $p = 0,0002$ ). В группе  $L_0$  за период наблюдения результаты дистанции 6-МХ достоверно не изменились ( $p = 0,75$ ). К 12-й неделе терапии левокарнитинном статистически значимое повышение толерантности к физической нагрузке отмечено в группе  $L_1$  в сравнении с группой  $L_0$  (табл. 3).

ИМТ снизился на протяжении 12 (10; 12) нед. преимущественно в группе  $L_1$  с  $35,3 \pm 3,6$  кг/м<sup>2</sup> до  $32,84 \pm 3,5$  кг/м<sup>2</sup>

( $p = 0,02$ ), тогда как в группе  $L_0$  достоверно не изменился (даже отмечена тенденция к набору веса) и составил  $33,6 \pm 2,5$  кг/м<sup>2</sup> исходно и  $34,5 \pm 3,1$  кг/м<sup>2</sup> спустя 12 (10; 12) нед. ( $p = 0,16$ ). При сравнении ИМТ в динамике у пациентов группы  $L_1$  отмечено достоверное снижение показателя в сравнении с пациентами группы  $L_0$  ( $p = 0,04$ ).

В стационаре при выполнении Эхо-КГ на синусовом ритме в 1-е сутки после кардиоверсии пациенты групп  $L_1$  и  $L_0$  не имели достоверных различий по изучаемым показателям (табл. 1). При контрольном осмотре через 12 (10; 12) нед. передне-задний размер ЛП уменьшился в группе  $L_1$  с 42 (40; 46) мм до 41 (37; 46) мм

Таблица 1. Исходная характеристика пациентов

Table 1. Clinical characteristics of the patients

Показатель	Группа $L_1$ ( $n = 30$ )	Группа $L_0$ ( $n = 30$ )	$p$
Пол: муж / жен, $n$ (%)	18 (60) / 12 (40)	19 (63,3) / 11 (36,7)	0,79
Возраст, лет	$65,5 \pm 8,92$	$64,5 \pm 8,01$	0,53
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	$35,3 \pm 3,6$	$33,7 \pm 2,5$	0,16
Статус курильщика, $n$ (%)	14 (46,7)	12 (40)	0,39
CHA2DS2-VASc, %	3 (2; 4)	3 (2; 4)	0,94
Ожирение:			
– I степени, $n$ (%)	13 (43,3)	18 (60)	0,34
– II степени, $n$ (%)	14 (46,7)	11 (36,7)	
– III степени, $n$ (%)	3 (10)	1 (3,3)	
Артериальная гипертензия:			
– I степени, $n$ (%)	3 (10)	7 (23,3)	0,31
– II степени, $n$ (%)	23 (76,7)	21 (70)	
– нет артериальной гипертензии, $n$ (%)	4 (13,3)	2 (6,7)	
Ишемическая болезнь сердца:			
– постинфарктный кардиосклероз, $n$ (%)	10 (33,3)	8 (26,7)	0,58
– стенокардия напряжения, функциональный класс II, $n$ (%)	16 (53,4)	15 (50)	
– нет ишемической болезни сердца, $n$ (%)	4 (13,3)	7 (23,3)	
Хроническая сердечная недостаточность:			
– функциональный класс I, $n$ (%)	10 (33,3)	10 (33,3)	1,0
– функциональный класс II, $n$ (%)	20 (66,7)	20 (66,7)	
Инсульт в анамнезе, $n$ (%)	4 (13,3)	4 (13,3)	1,0
Глюкоза (вена), ммоль/л	5,6 (4,8; 6,1)	5 (4,71; 5,5)	0,09
рСКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	74,5 (67; 86)	79 (70; 89)	0,15
Передне-задний размер ЛП, мм	42 (40; 46)	41 (40; 43)	0,27
ФВ ЛЖ (В-режим), %	57 (55; 62)	56,5 (52; 60)	0,53
сДЛА, мм рт. ст.	27 (25; 32)	25 (24; 29)	0,19
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	128,5 (115; 150)	127 (116; 139)	0,97
Соотношение E/A	0,76 (0,67; 0,83)	0,73 (0,65; 0,8)	0,39

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; ЛП — левое предсердие; рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации; сДЛА — систолическое давление в легочной артерии; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

Note: ИМТ — body mass index; рСКФ — estimated glomerular filtration rate; ЛП — left atrium; ФВ ЛЖ — left ventricular ejection fraction; ИММЛЖ — left ventricular myocardial mass index; сДЛА — pulmonary artery systolic pressure

и в группе  $L_0$  с 41 (40; 43) мм до 40 (37; 45) мм, однако эти изменения были статистически незначимыми. Систolicкое давление в легочной артерии (сДЛА) и индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) также достоверно не менялись (табл. 3). Анализируя исходные данные Эхо-КГ и повторные в динамике в группе  $L_1$  отмечено достоверное улучшение ФВ ЛЖ с 57 (55; 62) % до 59 (54; 66) % ( $p = 0,01$ ). При динамической оценке диастолической дисфункции ЛЖ отмечалось достоверное улучшение исходно нарушенного исследуемого параметра соотношения  $E/A$  у пациентов в обеих исследуемых группах (см. табл. 3). Также спустя 12 (10; 12) нед. установлено достоверное повышение соотношения  $E/A$  в группе  $L_1$

в сравнении с группой  $L_0$  (0,88 (0,8; 0,9) и 0,81 (0,73; 0,84) соответственно;  $p = 0,003$ )

Медиана периода свободы от ФП после кардиоверсии у пациентов выборки составила 12 (9; 12) нед. Рецидив ФП развился у 4 (13 %) пациентов группы  $L_1$  и у 13 (43 %) пациентов группы  $L_0$  ( $p = 0,01$ ) (во всех случаях купировался медикаментозной кардиоверсией амиодароном). При этом чаще пароксизмы срыва ритма отмечались у пациентов группы  $L_0$  в сравнении с пациентами группы  $L_1$  ( $p = 0,03$ ): доля пациентов с частотой рецидивов ФП до 1 раза в 3 мес. составила 13 % для группы  $L_1$  и 10 % для группы  $L_0$ ; доля пациентов с частотой рецидивов ФП до 1 раза в 2 мес. в группе  $L_0$  составила 27 %, а в группе  $L_1$  пациенты

**Таблица 2.** Сравнительная оценка стационарного лечения пациентов  
**Table 2.** Comparative assessment of inpatient treatment

Медикаментозные препараты	Группа $L_1$ ( $n = 30$ )	Группа $L_0$ ( $n = 30$ )	$p$
Амиодарон, $n$ (%)	30 (100)	30 (100)	1,0
Бета-адреноблокаторы, $n$ (%)	25 (83,3)	27 (90)	0,45
Ривароксабан, $n$ (%)	30 (100)	30 (100)	1,0
иАПФ или БРА, $n$ (%)	30 (100)	30 (100)	1,0
Амлодипин, $n$ (%)	26 (86,7)	27 (90)	0,69
Статины, $n$ (%)	30 (100)	30 (100)	1,0
Диуретики, $n$ (%)	24 (80)	23 (76,7)	0,75
Молсидомин (по требованию), $n$ (%)	26 (86,7)	23 (76,7)	0,32

**Таблица 3.** Динамика основных показателей пациентов на фоне терапии левокарнитином  
**Table 3.** Dynamics of the main patients' indicators against the background of levocarnitine therapy

Показатель	Группа	Время		$p$	$P_{L_1-L_0}$ через 3 мес.
		Исходно	Через 3 мес.		
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	$L_1$	35,3 ± 3,6	32,84 ± 3,5	0,02	0,04
	$L_0$	33,6 ± 2,5	34,5 ± 3,1	0,16	
Дистанция 6-МХ, м	$L_1$	421,5 (390; 430)	440 (430; 480)	0,00002	0,01
	$L_0$	422 (410; 460)	425,5 (400; 430)	0,75	
Передне-задний размер ЛП, мм	$L_1$	42 (40; 46)	41 (37; 46)	0,17	0,56
	$L_0$	41 (40; 43)	40 (37; 45)	0,16	
ФВ ЛЖ (В-режим), %	$L_1$	57 (55; 62)	59 (54; 66)	0,01	0,00001
	$L_0$	56,5 (52; 60)	56 (53; 58)	0,68	
сДЛА, мм рт. ст.	$L_1$	27 (25; 32)	26 (22; 30)	0,09	0,34
	$L_0$	25 (24; 29)	25,5 (24; 32)	0,59	
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	$L_1$	128,5 (115; 150)	127 (114; 149)	0,88	0,53
	$L_0$	127 (116; 139)	126 (113; 142)	0,49	
Соотношение $E/A$	$L_1$	0,76 (0,67; 0,83)	0,88 (0,8; 0,9)	0,00003	0,003
	$L_0$	0,73 (0,65; 0,8)	0,81 (0,73; 0,84)	0,02	

*Примечание:* 6-МХ — 6-минутная ходьба; ИМТ — индекс массы тела; ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; ЛП — левое предсердие; рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации; сДЛА — систolicкое давление в легочной артерии; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

*Note:* 6-MX — 6-minute walk test; ИМТ — body mass index; рСКФ — estimated glomerular filtration rate; ЛП — left atrium; ФВ ЛЖ — left ventricular ejection fraction; ИММЛЖ — left ventricular myocardial mass index; сДЛА — pulmonary artery systolic pressure.

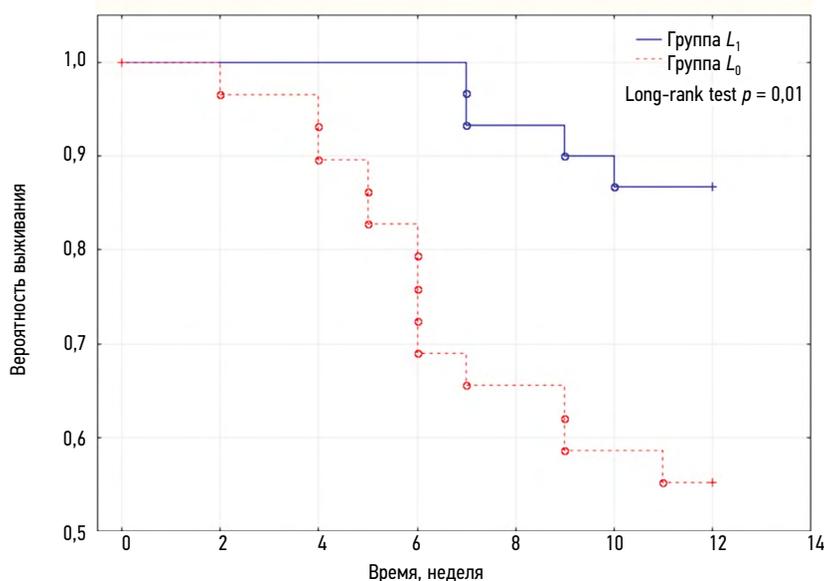


Рис. 1. Кривые Каплана – Майера для конечной точки «рецидив фибрилляции предсердий»  
 Fig. 1. Kaplan – Meier curves of end-point “atrial fibrillation recurrence”

сохраняли синусовый ритм; ежемесячный рецидив ФП отмечался лишь у пациентов группы  $L_0$  (7 %). Результат анализа свободы от рецидива ФП пациентов в группах  $L_1$  и  $L_0$  по методу Каплана – Майера изображен на рисунке 1. Регрессионный анализ Кокса определил факт приема левокарнитина как единственный статистически значимый протектор рецидива ФП ( $p = 0,008$ ). Также в круг анализируемых предикторов и протекторов свободы от ФП были включены иные показатели, однако они оказались статистически незначимыми: пол ( $p = 0,05$ ) и возраст ( $p = 0,54$ ) пациентов, наличие АГ ( $p = 0,66$ ), ИБС ( $p = 0,21$ ), хронической сердечной недостаточности (ХСН) ( $p = 0,16$ ), сахарного диабета ( $p = 0,45$ ), перенесенного инсульта ( $p = 0,98$ ), ИМТ ( $p = 0,35$ ), ФВ ЛЖ ( $p = 0,85$ ), размер ЛП ( $p = 0,31$ ).

Выполнена оценка влияния исследуемых клинических факторов на риск рецидива ФП. В результате многофакторного регрессионного анализа установлено, что терапия левокарнитином оказывает независимый положительный эффект для поддержания синусового ритма (ОШ 0,13;  $p < 0,01$ ). При этом мужской пол (ОШ 7,42;  $p = 0,001$ ) и соотношение Е/А (ОШ 4,2;  $p = 0,02$ ) оказались независимыми факторами, отрицательно влияющими на сохранение синусового ритма.

АГ, ИБС, ХСН — достаточно часто встречающиеся явления в популяции пациентов с ФП. Ишемия, изменение электрофизиологического состояния кардиомиоцитов и структурное ремоделирование миокарда играют значимую роль в инициации и сохранении ФП при этих патологиях. Одной из причин электрического ремоделирования может выступать митохондриальная дисфункция [11, 12]. В митохондриях происходит синтез аденозин-5-трифосфата (АТФ) для обеспечения активного трансмембранного перемещения ионов в кардиомиоцитах, поддержки энергетического гомеостаза, сохранения адекватных ионотропного, хронотропного

и дромотропного состояния миокарда. При частых пароксизмах ФП повышаются энергетические потребности кардиомиоцитов, что сперва обуславливает компенсаторное увеличение синтеза АТФ, а в последующем формирование митохондриальной дисфункции со снижением образования АТФ, что содействует активации анаэробного гликолиза, накоплению лактата, снижению внутриклеточного рН и нарушению функции кардиомиоцитов. Следствием повреждения митохондрий является также выход в цитозоль свободных радикалов (особенно супероксидного анион-радикала), которые блокируют сердечный рианодинновый рецептор (RyR2), расположенный в мембране саркоплазматического ретикулума, приводя в перегрузке ионами кальция. Провоспалительные цитокины (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 и др.) совместно с активными формами кислорода способны активировать фиброз миокарда, что формирует субстрат для механизма ре-энтри при ФП. Интересным представляется опыт применения левокарнитина F. Dastan et al. у пациентов с ФП, перенесших коронарное шунтирование: обнаружена способность левокарнитина оказывать противовоспалительный эффект ввиду снижения уровня СРБ [7]. В экспериментах на животных моделях с имитацией ХСН левокарнитин повышал уровень белков, связывающих жирные кислоты (англ. fatty-acid-binding proteins — FABP), который снижен у пациентов с ФП и ХСН, способствуя тем самым адекватному  $\beta$ -окислению. Установлено, что в 50 % случаев ХСН встречается вторичный дефицит левокарнитина [13]. В ряде исследований у пациентов с ХСН отмечен положительный эффект левокарнитина на снижение уровня мозгового натрийуретического пептида, маркеров воспаления, улучшение внутрисердечной гемодинамики [6, 14].

Люди с ожирением имеют высокий риск развития ФП, а последняя имеет общие патогенетические механизмы

с ожирением. При условиях как ФП, так и ожирения обычно наблюдаются вторичный дефицит левокарнитина, снижение активности белков СРТ IV, АМРК, РСГ1 $\alpha$ , активация ферментов гликолиза в предсердиях [10, 11]. Благоприятный терапевтический эффект может быть достигнут применением левокарнитина при коморбидности ФП и ожирения. В экспериментальных условиях доказано, например, что использование левокарнитина способно оказывать кардиопротективный эффект и снижать риск ФП у подопытных крыс с ожирением и аритмией путем активации АМРК-зависимого пути и устранения митохондриальной дисфункции [10].

Считается, что снижение веса на 10 % (ИМТ менее 27 кг/м<sup>2</sup>) обеспечивает профилактику ФП [2]. Подчеркнем, что благодаря способности левокарнитина утилизировать жирные кислоты в качестве субстрата для энергетического метаболизма препарат широко применяется для снижения избыточной массы тела [15], корригирования физической активности пациентов и достижения антиангинального эффекта, улучшения сократительной функции миокарда и переносимости условий хронического дефицита кислорода. На основании собственных данных, полученных в текущем исследовании, отмечено, что сочетание метаболической и стандартной терапии улучшает функциональный статус пациентов, способствует коррекции ИМТ, демонстрирует регресс диастолической дисфункции, что коррелирует с основными публикациями по данной тематике [5–8, 10–14]. С помощью многофакторного регрессионного анализа мы доказали независимое благоприятное прогностическое влияние терапии левокарнитином на предотвращение рецидива ФП. Эти данные совпадают с приведенными выше материалами Y. Shingu et al. [8].

Таким образом, в нашем исследовании подтверждается позитивная роль левокарнитина как дополнения к стандартной терапии в предупреждении пароксизмов ФП у пациентов с ожирением, АГ и/или ИБС. Мы предполагаем, что механизмы подавления ФП в условиях ожирения, АГ и/или ИБС, сердечной недостаточности связаны со сложными взаимодействиями между левокарнитином и белками карнитиновой транспортной системы, белками FABP, а также способностью левокарнитина интенсифицировать процессы  $\beta$ -окисления, освободить кардиомиоциты от токсичных продуктов окислительных процессов, выполнять протекцию митохондриальной функции, снижать воспаление и интерстициальный фиброз миокарда, поддерживать энергетический гомеостаз клеток. Особенности нашей работы — использование левокарнитина после фармакологической кардиоверсии в популяции пациентов с ФП, страдающих ожирением, АГ и/или ИБС, а также предложенная схема назначения левокарнитина, ранее не применявшаяся в клинических исследованиях.

Ограничения исследования: результаты данной исследовательской работы могут рассматриваться для идентичной группы пациентов со сроком наблюдения не более

12 нед. Для полноты исследования требуется оценка отдаленных результатов на примере более многочисленной выборки пациентов с более длительным периодом наблюдения.

Очевидно, что изучение эффектов левокарнитина у пациентов с ФП должно быть продолжено с учетом недостатков и ограничений предыдущих работ.

## ВЫВОДЫ

Включение левокарнитина в стандартную терапию пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий при ожирении, АГ и/или ИБС позволяет безопасно и эффективно проводить вторичную профилактику рецидивов ФП.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Заключение этического комитета.** Исследование одобрено этическим комитетом Городской клинической больницы № 3 г. Гродно от 30.12.2022 № 1484/01-М. Авторы получили письменное согласие пациентов на публикацию медицинских данных.

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого автора: Т.И. Балабанович — концепция и дизайн исследования, обзор литературы, сбор и обработка материала, написание и редактирование текста, ответственность за целостность всех частей статьи; В.С. Голышко — обзор литературы, сбор и статистическая обработка материалов, редактирование текста; И.А. Синкевич, Э.С. Шкута — сбор и обработка материалов, обсуждение полученных данных, редактирование текста; Е.А. Венедиктова, П.В. Балюк, А.В. Кныш — сбор материала, концепция параметров исследования, обработка информации, редактирование таблиц и текста.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Ethics approval.** The study was approved by the Ethics Committee of the Grodno City Clinical Hospital No. 3 dated 30.12.2022 No. 1484/01-M. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all accompanying images within the manuscript.

**Author contribution.** Thereby, all authors confirm that their authorship complies with the international ICMJE criteria (all authors have made a significant contribution to

the development of the concept, research, and preparation of the article, as well as read and approved the final version before its publication). Personal contribution of the authors: T.I. Balabanovich — research concept and design, literature review, data collection and processing, text writing and editing, integration of all article parts; V.S. Golyshko — literature review, data analysis, statistical data analysis, making final edits; I.A. Sinkevich, E.S. Shkuta — data collection and

analysis, discussion of data obtained, text editing, making edits; L.A. Veniadziktava, P.V. Baluk, A.V. Knysh — data collection and analysis, concept of research parameters, text and tables editing.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Hindricks G., Potpara T., Dagres N., et al. 2020 ESC guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): the task force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC // *Eur Heart J*. 2021. Vol. 42, N. 5. P. 373–498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa945
- Trohman R.G., Huang H.D., Sharma P.S. Atrial fibrillation: primary prevention, secondary prevention, and prevention of thromboembolic complications: part 1 // *Front Cardiovasc Med*. 2023. Vol. 10. P. 1060030. doi: 10.3389/fcvm.2023.1060030
- Vizzardi E., Curnis A., Latini M.G., et al. Risk factors for atrial fibrillation recurrence: a literature review // *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2014. Vol. 15, N. 3. P. 235–253. doi: 10.2459/jcm.0b013e328358554b
- DiNicolantonio J.J., Lavie C.J., Fares H., et al. L-carnitine in the secondary prevention of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis // *Mayo Clin Proc*. 2013. Vol. 88, N. 6. P. 544–551. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.02.007
- Zhao G., Zhang H., Wang Y., et al. Effects of levocarnitine on cardiac function, urinary albumin, hs-CRP, BNP, and troponin in patients with coronary heart disease and heart failure // *Hellenic J Cardiol*. 2020. Vol. 61, N. 2. P. 99–102. doi: 10.1016/j.hjc.2018.08.006
- Kinugasa Y., Sota T., Ishiga N., et al. L-carnitine supplementation in heart failure patients with preserved ejection fraction; a pilot study // *Geriatr Gerontol Int*. 2020. Vol. 20, N. 12. P. 1244–1245. doi: 10.1111/ggi.14060
- Dastan F., Talasaz A.H., Mojtahedzadeh M., et al. Randomized trial of carnitine for the prevention of perioperative atrial fibrillation // *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2018. Vol. 30. P. 7–13. doi: 10.1053/j.semtcvs.2017.08.006
- Shingu Y., Katoh N., Ooka T., et al. L-carnitine supplementation for the prevention of postoperative atrial fibrillation in aortic valve surgery // *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2021. Vol. 69, N. 11. P. 1460–1466. doi: 10.1007/s11748-021-01616-2
- Асташкин Е.И., Глезер М.Г. Липотоксические эффекты в сердце, наблюдаемые при ожирении // *Артериальная гипертензия*. 2009. Т. 15, № 3. С. 335–341. doi: 10.18705/1607-419X-2009-15-3-335-341
- Zhang Y., Fu Y., Jiang T., et al. Enhancing fatty acids oxidation via L-carnitine attenuates obesity-related atrial fibrillation and structural remodeling by activating AMPK signaling and alleviating cardiac lipotoxicity // *Front Pharmacol*. 2021. Vol. 12. P. 771940. doi: 10.3389/fphar.2021.771940
- Muszyński P., Bonda T.A. Mitochondrial dysfunction in atrial fibrillation—mechanisms and pharmacological interventions // *J Clin Med*. 2021. Vol. 10, N. 11. P. 2385. doi: 10.3390/jcm10112385
- Gasparova I., Kubatka P., Opatrilova R., et al. Perspectives and challenges of antioxidant therapy for atrial fibrillation // *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 2017. Vol. 390, N. 1. P. 1–14. doi: 10.1007/s00210-016-1320-9
- Sciatti E., Lombardi C., Ravera A., et al. Nutritional deficiency in patients with heart failure // *Nutrients*. 2016. Vol. 8, N. 7. H. 442. doi: 10.3390/nu8070442
- Song X., Qu H., Yang Z., et al. Efficacy and safety of L-carnitine treatment for chronic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Biomed Res Int*. 2017. Vol. 2017. P. 6274854. doi: 10.1155/2017/6274854
- Трухан Д.И. Роль и место L-карнитина в цитопротекции и коррекции метаболических процессов у пациентов с метаболическим синдромом // *Мед. совет*. 2017. Т. 12. С. 182–7. EDN: ZQTJYB doi: 10.21518/2079-701X-2017-12-182-187

## REFERENCES

- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(5):373–498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa945
- Trohman RG, Huang HD, Sharma PS. Atrial fibrillation: primary prevention, secondary prevention, and prevention of thromboembolic complications: part 1. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1060030. doi: 10.3389/fcvm.2023.1060030

3. Vizzard E, Curnis A, Latini MG, et al. Risk factors for atrial fibrillation recurrence: a literature review. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2014;15(3):235–253. doi: 10.2459/jcm.0b013e328358554b
4. 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;88(6):544–551. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.02.007
5. Zhao G, Zhang H, Wang Y, et al. Effects of levocarnitine on cardiac function, urinary albumin, hs-CRP, BNP, and troponin in patients with coronary heart disease and heart failure. *Hellenic J Cardiol*. 2020;61(2):99–102. doi: 10.1016/j.hjc.2018.08.006
6. Kinugasa Y, Sota T, Ishiga N, et al. L-carnitine supplementation in heart failure patients with preserved ejection fraction: a pilot study. *Geriatr Gerontol Int*. 2020;20(12):1244–1245. doi: 10.1111/ggi.14060
7. Dastan F, Talasaz AH, Mojtahedzadeh M, et al. Randomized trial of carnitine for the prevention of perioperative atrial fibrillation. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;30:7–13. doi: 10.1053/j.semtcvs.2017.08.006
8. Shingu Y, Katoh N, Ooka T, et al. L-carnitine supplementation for the prevention of postoperative atrial fibrillation in aortic valve surgery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2021;69(11):1460–1466. doi: 10.1007/s11748-021-01616-2
9. Astashkin EI, Glezer MG. Cardiac lipotoxic effects of obesity. *Arterial Hypertension*. 2009;15(3):335–341. (In Russ.) doi: 10.18705/1607-419X-2009-15-3-335-341
10. Zhang Y, Fu Y, Jiang T, et al. Enhancing fatty acids oxidation via L-carnitine attenuates obesity-related atrial fibrillation and structural remodeling by activating AMPK signaling and alleviating cardiac lipotoxicity. *Front Pharmacol*. 2021;12:771940. doi: 10.3389/fphar.2021.771940
11. Muszyński P, Bonda TA. Mitochondrial dysfunction in atrial fibrillation—mechanisms and pharmacological interventions. *J Clin Med*. 2021;10(11):2385. doi: 10.3390/jcm10112385
12. Gasparova I, Kubatka P, Opatrilova R, et al. Perspectives and challenges of antioxidant therapy for atrial fibrillation. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2017;390(1):1–14. doi: 10.1007/s00210-016-1320-9
13. Sciatti E, Lombardi C, Ravera A, et al. Nutritional deficiency in patients with heart failure. *Nutrients*. 2016;8(7):442. doi: 10.3390/nu8070442
14. Song X, Qu H, Yang Z, et al. Efficacy and safety of L-carnitine treatment for chronic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Biomed Res Int*. 2017;2017:6274854. doi: 10.1155/2017/6274854
15. Trukhan DI. Role and location of L-carnitine in cytoprotection and correction of metabolic processes in patients with metabolic syndrome. *Medical Council*. 2017;(12):182–187. EDN: ZQTJYB doi: 10.21518/2079-701X-2017-12-182-187

## ОБ АВТОРАХ

\***Татьяна Игоревна Балабанович**, канд. мед. наук, доцент, Гродненский государственный медицинский университет, адрес: Республика Беларусь, г. Гродно, ул. Горького, 80, 230009; eLibrary SPIN: 8776-7636, ORCID: 0000-0002-5552-8764, e-mail: TatiBo1@yandex.ru

**Валентина Святославовна Гольшко**, канд. мед. наук, доцент; ORCID: 0000-0001-9907-6192, eLibrary SPIN: 3743-3770, e-mail: vglyshko@inbox.ru

**Ирина Александровна Синкевич**, врач-кардиолог; e-mail: irina5897509@gmail.com

**Элен Станиславовна Шкута**, врач — клинический фармаколог; e-mail: ellashkuta@gmail.com

**Елизавета Александровна Венедиктова**, врач-кардиолог; e-mail: agent.vms@gmail.com

**Павел Валерьевич Балюк**, врач-кардиолог; e-mail: pbalyuk98@mail.ru

**Алексей Викторович Кныш**, врач ультразвуковой диагностики; e-mail: alekseiknysh19@ail.com

## AUTHORS INFO

\***Tatiana I. Balabanovich**, MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor, Grodno State Medical University, address: Republic of Belarus, Grodno, 230009, Gorky str., 80; eLibrary SPIN: 8776-7636; ORCID: 0000-0002-5552-8764, e-mail: TatiBo1@yandex.ru

**Valentina S. Golyshko**, MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor, ORCID: 0000-0001-9907-6192; eLibrary SPIN: 3743-3770; e-mail: vglyshko@inbox.ru

**Irina A. Sinkevich**, cardiologist; e-mail: irina5897509@gmail.com

**Elen S. Shkuta**, clinical pharmacologist; e-mail: ellashkuta@gmail.com

**Elizaveta A. Veniadziktova**, cardiologist; e-mail: agent.vms@gmail.com

**Pavel V. Baliuk**, cardiologist; e-mail: pbalyuk98@mail.ru

**Alexei V. Knysh**, doctor of ultrasound diagnostics; e-mail: alekseiknysh19@ail.com

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author