

Антиоксиданты - цитопротекторы в кардиологии

А.П. Голиков*, В.Ю. Полумисков*, В.П. Михин***, С.А. Бойцов**, М.М. Лукьянов*,
Б.В. Давыдов*, Д.В. Руднев*, А.А. Фролов**, Е.Н. Богословская***

*Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского. Москва;

**Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова МЗ и СР России. Москва;

***Курский государственный медицинский университет. Курск, Россия

Antioxidants-cytoprotectors in cardiology

A.P. Golikov *, V.Yu. Polumiskov *, V.P. Mikhin ***, S.A. Boytsov **, M.M. Lukyanov *,
B.V. Davydov *, D.V. Rudnev *, A.A. Frolov **, E.N. Bogoslovskaya***

* N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Care. Moscow;

** N.I. Pirogov National Medico-Surgical Center, Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation. Moscow;

*** Kursk State Medical University. Kursk, Russia

Цель. Оценить сравнительную эффективность природных (Токоферола ацетат) и синтетических (Дибунол, Эмоксипин, Мексикор) антиоксидантов-цитопротекторов (АО) в терапии острых и хронических форм ишемической болезни сердца (ИБС), гипертонического криза (ГК).

Материалы и методы. В открытых, рандомизированных в параллельных группах 8 исследованиях АО применяли у 220 больных крупноочаговым инфарктом миокарда (ИМ), у 28 – стабильной стенокардией напряжения (СН), у 78 – нестабильной стенокардией (НС), у 42 больных с ГК. Контроль составили 235, 24, 98 и 77 больных с соответствующей патологией, репрезентативных пациентам основных групп. Обследование включало: оценку размера ИМ; центральной гемодинамики и сократительной функции сердца, газообмена; суточное мониторирование артериального давления и электрокардиограммы; определение в плазме крови продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ); малонового диальдегида и диеновых конъюгатов; анализ состояния эндогенной АО системы (АОС), баланса ПОЛ/АОС. У больных СН определяли физическую толерантность методом парных велоэргометров.

Результаты. У больных ИБС и ГК антиоксидантная активность синтетических АО была в 1,5-2 раза выше, чем витамина Е. У больных СН Мексикор на 91,8% повышал толерантность к физической нагрузке, снижал содержание атерогенных липидов; эффект последствия препарата сохранялся более 2 мес. Мексикор и Эмоксипин, в отличие от Дибунола и Токоферола, ускоряли стабилизацию НС и уменьшали суточную частоту и продолжительность периодов ишемии миокарда, эпизодов нарушений ритма, благоприятно влияли на изменение интеграла смещения ST и отношение болевых/безболевых периодов ишемии. Мексикор в комплексной терапии ГК сокращал сроки посткризовой стабилизации состояния, частоту рецидивов ГК в раннем постгоспитальном периоде, уменьшал окислительный стресс. Мексикор и Эмоксипин при ИМ ограничивали величину некроза, стимулировали репаративные процессы, улучшали сократительную функцию сердца и газообмен, снижали частоту тяжелых осложнений.

Заключение. Цитопротективная антиоксидантная терапия мексикором или эмоксипином – безопасный и высокоэффективный способ повышения качества комплексного лечения больных СН, НС, ГК и острого ИМ.

Ключевые слова: Антиоксиданты, инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, гипертонический криз, стенокардия напряжения.

Aim. To compare efficacy of natural (tocopherol acetate) and synthetic (Dibunol, Emoxipin, Mexicor) antioxidants-cytoprotectors (AO) in treatment of acute and chronic forms of coronary heart disease (CHD), and hypertensive crises (HC).

Material and methods. In eight open, randomized parallel trials, AO were administered to 220 patients with large-size myocardial infarction (MI), 28 patients with stable effort angina (SEA), 78 – with unstable angina (UA), and 42 - with HC. Controls were 235, 24, 98, and 77 persons, respectively, with the same pathology, comparable by main clinical

© Коллектив авторов, 2004

Тел.: (095) 718 14 46 (сл.), 921 94 44 (сл);

e-mail: polumiskov@pochtamt.ru, oganov@online.ru

characteristics with individuals from intervention groups. Clinical examination included: assessing MI size, central hemodynamics, heart contractility, gases metabolism; 24-hour blood pressure and ECG monitoring; measuring plasma levels of lipid peroxidation (LPO): malondialdehyde (MDA), dien conjugates (DC); assessment of endogenous AO system (AOS) reserve, and LPO/AOS balance. Patients with SEA underwent paired bicycle stress tests.

Results. Among CHD and HC patients, AO activity of synthetic AO was by 1.5-2 times higher than that for vitamin E. In SEA individuals, Mexicor increased stress tolerance by 91.8%, as well as decreased atherogenic lipid fraction levels; its favorable effects lasted more than two months. Mexicor and Emoxipin, in contrast to Dibunol and tocoferol, facilitated UA stabilization, reduced daily frequency and length of ischemic episodes, improved ST deviation integral, and pain / painless ischemia periods ratio. In complex HC treatment, Mexicor decreased post-crisis stabilization time, rates of recurrent HC in early post-hospital period, reduced severity of oxidative stress. Mexicor and Emoxipin in MI limited infarct size, stimulated myocardial reparation, improved heart contractility and gases metabolism, reduced severe complication incidence.

Conclusion. Cytoprotective antioxidant therapy, including Mexicor or Emoxipine, safely and effectively improved quality of complex treatment in patients with SEA, UA, HC, and acute MI.

Key words: Antioxidants, myocardial infarction, unstable angina, hypertensive crises, effort angina.

Сформировавшаяся в последние десятилетия прошлого века концепция о важной роли свободнорадикального перекисного окисления липидов (ПОЛ) в патогенезе основных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) делает оправданным и перспективным включение в комплексную терапию ишемической болезни сердца (ИБС) и гипертонической болезни (ГБ) антиоксидантов-цитопротекторов (АО) [2, 3, 10]. Многочисленные, рандомизированные, двойные слепые, плацебо-контролируемые, клинические исследования, выполненные в 90-е годы XX века на больших контингентах [17, 19] с использованием в ряде случаев ангиографического контроля для документального подтверждения уменьшения стеноза коронарных сосудов [15], достаточно убедительно продемонстрировали положительный эффект α -токоферола и других АО на течение и исход ССЗ. Однако результаты закончившегося в 2002 г многоцентрового исследования HPS (Heart Protection Study), показавшие, что витамины-АО не влияют на смертность от ССЗ [14], произвели эффект “разорвавшейся бомбы”, поставив под сомнение необходимость терапии АО ССЗ [1, 8, 16].

Не располагая в этой работе возможностью критического анализа причин неоднозначности полученных результатов по применению витаминов-АО у больных ССЗ, тем более, что ранее он был квалифицированно проведен В.З. Ланкиным и соавт. 2003 [12], в настоящем сообщении была сделана попытка кратко отразить собственный опыт использования АО в терапии ИБС и ГБ.

Цель работы — дать сравнительную оценку эффективности ряда природных (Токоферола ацетат — ТФ ацетат) и синтетических

(Дибунол, Эмоксипин, Мексикор) АО-цитопротекторов в терапии острого коронарного синдрома (ОКС), хронических форм ИБС и гипертонического криза (ГК).

Материалы и методы

Клиническое изучение вышеуказанных препаратов выполнено путем открытых, рандомизированных в параллельных группах исследований. Количество больных крупноочаговым инфарктом миокарда (ИМ), леченных АО, составило 220 (средний возраст $54,5 \pm 1,1$ года); стабильной стенокардией напряжения (ССН) II-III функциональных классов (ФК) согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов — 28 (длительность заболевания $3,8 \pm 0,6$ года, средний возраст $54,7 \pm 3,5$ года); нестабильной стенокардией (НС) — 78 пациентов (средний возраст $50,8 \pm 1,5$ года); терапия АО ГК использована у 42 больных (средний возраст $57,0 \pm 1,1$ года). Контрольные группы составили 235, 24, 98 и 77 пациентов с соответствующей патологией, по основным клинико-анамнестическим параметрам репрезентативных больным из основных групп. Комплексное обследование пациентов зависело от вида заболевания и задач исследования. Оно включало оценку: величины ИМ по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) и/или прекардиальной электрокардиотопографии; состояния центральной гемодинамики и сократительной функции сердца по результатам ЭхоКГ, интегральной реографии; газообмена и кислород-транспортной функции крови; нарушений ритма и проводимости — холтеровское мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ); результатов суточного мониторирования артериального давления (СМАД); общепринятых клинических, биохимических и лабораторных методов анализа гомеостаза по стандартным методикам. У больных ССН дополнительно определяли физическую толерантность методом парных велоэргометров (ВЭМ) с расчетом пороговой мощности (ПМ).

У всех больных оценивался липидный профиль; продукты ПОЛ — малоновый диальдегид (МДА) и диеновые конъюгаты (ДК); состояние эндогенной АО системы (АОС). Уровень ДК и α -токоферола (ТФ) определяли в гексановом экстракте плазмы крови путем фотометрии при $\lambda = 233$ нм (для ДК) и флуориметрии при $\lambda_{\text{г}} = 295$ нм и $\lambda_{\text{фл}} = 330$ нм (для α -токоферола) в пересчете на 1 мг липидов плазмы. Активность ключевого АО фермента крови — глутатионпероксидазы (ГПО) в эритроцитах больных

ССН оценивали по методу [18] в модификации [11], измеряя кинетику образования окисленного глутатиона при окислении никотин-аденин-фосфата (НАДФ) в сопряженной глутатионредуктазной системе, с использованием гидроперекиси третбутила в качестве субстрата, на спектрофотометре при $\lambda = 360$ нм. За единицу активности ГПО принимали его количество, необходимое для окисления 1 мкмоль восстановленного глутатиона в 1 мин и выражали в ед. акт./1г.Нб.

Расчет коэффициента “К”, отражающего баланс ПОЛ и АОС [9], производился по следующей формуле:

$$K = \left(\frac{ДК_i}{ДК_n} \times \frac{МДА_i}{МДА_n} \times \frac{СО_i}{СО_n} \right) \div \left(\frac{ТФ_i}{ТФ_n} \times \frac{ЦП_i}{ЦП_n} \right)$$

где, СО — степень окисленности; ЦП — церулоплазмин; i — исследуемая проба; n — норма

Полученные результаты обработаны статистически с использованием разностного метода Стьюдента, критерия χ^2 и одностороннего критерия Фишера.

Результаты и обсуждение

Влияние АО на ПОЛ и эндогенную АОС у больных ИБС и при ГК

Интенсификация процессов ПОЛ (нарастание в плазме крови ДК, МДА и недостаточность эндогенной АОС), увеличение коэффициента “К” и снижение активности ГПО наблюдаются при всех формах ИБС и кризовом течении ГБ, достигая максимальной степени выраженности при развитии острого ИМ. Однако, необходимо отметить, что если у больных ССН и НС дисбаланс ПОЛ/АОС обусловлен главным образом недостаточностью систем ферментативной и неферментативной АО защиты (гипоантиоксидантацией и гиперлипопероксидемией) [10,12], то у больных ИМ и при ГК существует ряд других механизмов активации ПОЛ, усугубляющих дисбаланс про- и АОС. Ранее было установлено [5], что в остром периоде ИМ активация ПОЛ зависит преимущественно от выраженности стресса, степени артериальной гипоксемии и опосредована, в первую очередь, нарушениями газообмена в малом круге кровообращения, проявлением лейкоцитарной реакции. В подостром периоде и в фазу рубцевания ИМ появление повторного пика интенсификации ПОЛ связывают с недостаточностью кровообращения (циркуляторной гипоксией) и аутоиммунным ответом организма на активацию репаративных процессов, а также с истощением компенсаторных возможностей эндогенной АОС. По-видимому, циркуляторная гипоксия как следствие острой застойной левожелудочковой недостаточности и выраженная стресс-реакция, сопровождающие те-

чение крупноочагового ИМ и осложненного ГК, служат теми факторами активации ПОЛ, которые определяют необходимость включения АО в комплексную терапию при этой острой кардиальной патологии.

Назначение АО в комплексной терапии изучаемых заболеваний существенно влияло на уровень продуктов ПОЛ и состояние баланса ПОЛ/АОС (таблица 1), причем АО активность апробированных синтетических АО (Дибунула, Эмоксипина, Мексикора), оцениваемая по содержанию ДК и МДА в плазме и коэффициенту “К”, была значительно выше (в 1,5-2 раза), чем при назначении больным препарата, содержащего витамин Е — ТФ ацетат.

Особенно заметными различия в ингибирующей активности природных и синтетических АО были при остром ИМ. У больных ИМ, получавших ТФ ацетат, возрастание ДК в плазме крови было более выражено, чем у больных, получавших Эмоксипин и Мексикор, и достоверно не отличалось от результатов в контрольной группе. Это можно объяснить несколькими причинами. Во-первых, ТФ ацетат формально АО не является, т.к. для превращения его в активную форму необходима замена ацетатной группы на окси-группу. Во-вторых, ТФ взаимодействует с радикалами липидов и в меньшей степени с активными формами кислорода [2,3], что определяет более слабую, по сравнению с Эмоксипином и Мексикором, способность ТФ ингибировать процесс ПОЛ на начальных этапах его развития до момента образования ДК.

Мексикор в комплексной терапии ССН

Обследованы 2 рандомизированные группы мужчин, 52 человека в возрасте от 42 до 59 лет, больных ССН II-III ФК, длительно (более 6 мес.) принимающих пролонгированные нитраты. На фоне продолжающейся терапии нитратами 28 больным в течение 2 месяцев назначали Мексикор (2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат) в капсулах по 0,3 г/сут. В контрольную группу вошли 24 пациента, лечившихся плацебо. Больным до начала терапии, к концу 1 и 2 месяцев лечения, через 1 и 2 месяца после окончания приема Мексикора выполнялось суточное холтеровское мониторирование ЭКГ с оценкой частоты, продолжительности эпизодов ишемии и суммарного интеграла смещения сегмента ST, а также отношения суточного количества болевых/безболевых эпизодов ишемии. Ме-

Таблица 1

Состояние параметров свободнорадикального окисления липидов крови больных ИБС на фоне антиоксидантной терапии ($M \pm m$)

Стабильная стенокардия напряжения II - III ФК						
Показатель	Норма (n=30)	Исход (n=52)	Терапия мексикором (n=28)		Отмена мексикора (n=24)	
			1 мес.	2 мес.	1 мес.	2 мес.
ДК	0,62±0,03	0,98±0,08*	0,76±0,06*	0,72±0,05	0,84±0,08*	0,88±0,09*
МДА	1,24±0,06	1,42±0,06*	1,24±0,07	1,22±0,08	1,32±0,09	1,35±0,08
ГПО	6,81±0,25	3,86±0,16*	3,96±0,21*	3,81±0,26*	4,24±0,22*	4,26±0,18*
Коэфф. "К"	1,12±0,10	1,95±0,23*	1,44±0,28	1,36±0,19	1,58±0,25	1,64±0,28*
Нестабильная стенокардия						
Показатель	Группы	Срок наблюдения				
		1 сут	3 сут	5 сут	7 сут	10 сут
ДК	Контроль n=78	1,50±0,14*	1,46±0,20*	1,80±0,26*	1,91±0,44*	2,02±0,52*
	Эмоксипин n=54	1,48±0,16*	1,16±0,22*	1,08±0,24*,**	1,12±0,19*,**	1,01±0,18*,**
МДА	Контроль n=78	1,47±0,17	1,60±0,20*	1,74±0,23*	1,68±0,24*	1,62±0,22*
	Эмоксипин n=54	1,38±0,18	1,32±0,21	1,34±0,15	1,23±0,17	1,30±0,18
Коэфф. "К"	Контроль n=78	2,12±0,34*	2,33±0,38*	2,48±0,39*	2,70±0,44*	2,74±0,32*
	Эмоксипин n=54	2,18±0,36*	1,65±0,34*	1,55±0,28*,**	1,76±0,25*,**	1,80±0,26*,**
Гипертонический криз						
Показатель	Группы	Срок наблюдения				
		Исход	6 час	1 сут	3 сут	5 сут
ДК	Контроль n=66	1,44±0,13*	1,32±0,20*	1,74±0,22*	1,39±0,21*	1,82±0,27*
	Мексикор n=42	1,30±0,14*	0,99±0,07*	1,54±0,24*	1,28±0,23*	1,52±0,26*
МДА	Контроль n=66	2,19±0,25*	2,87±0,40*	2,43±0,28*	2,46±0,30*	2,04±0,23*
	Мексикор n=42	2,39±0,20*	2,34±0,28*	2,79±0,31*	2,73±0,24*	2,10±0,31*
Коэфф. "К"	Контроль n=66	2,75±0,56*	2,70±0,45*	3,51±0,56*	3,92±0,71*	4,16±0,83*
	Мексикор n=42	2,85±0,49*	1,89±0,35*,**	2,31±0,44*,**	3,06±0,44*	2,21±0,75*,**
Острый инфаркт миокарда						
Показатель	Группы	Срок наблюдения				
		Исход	2 сут	3 сут	7 сут	14 сут
ДК	Контроль n=40	1,28±0,10*	1,50±0,22*	2,19±0,24*	2,05±0,18*	1,74±0,29*
	Мексикор n=40	1,27±0,07*	1,34±0,08*	1,51±0,08*,**	1,60±0,10*,**	1,68±0,10*
МДА	Контроль n=40	2,47±0,21*	2,39±0,12*	2,60±0,25*	2,54±0,24*	2,89±0,21*
	Мексикор n=40	2,37±0,11*	2,10±0,14*	2,21±0,12*	2,09±0,13*,**	2,29±0,10*,**
Коэфф. "К"	Контроль n=40	2,41±0,34*	2,73±0,47*	4,44±0,56*	6,79±1,15*	4,37±0,45*
	Мексикор n=40	2,39±0,34*	1,99±0,23*,**	2,76±0,34*,**	3,94±0,74*,**	3,17±0,37*,**

Примечание: * — статистически значимые отличия ($p < 0,05$) показателей от нормы; ** — межгрупповые статистически значимые отличия ($p < 0,05$).

тодом парных ВЭМ оценивали физическую толерантность с расчетом ПМ и объема выполненной работы (ВР) на последнем этапе нагрузки, учитывали суточную частоту ангинозных приступов, число потребляемых в неделю таблеток нитроглицерина, определяли липидный профиль крови.

В исходном состоянии на фоне антиангинальной терапии нитратами в основной и в контрольной группах имела место сниженная толерантность к физической нагрузке, ПМ — $84,6 \pm 7,9$ Вт и $81,7 \pm 6,2$ Вт соответственно; частота эпизодов ишемии в основной и контрольной группах составляла $8,1 \pm 0,4$ и $8,7 \pm 0,4$ в сут, их продолжительность $780,7 \pm 22,1$ сек/сут и $840,7 \pm 27,2$ сек/сут соответственно; суммарный интеграл смещения сегмента ST — $197 \pm 5,1$ мВ · сек/сут и $211,4 \pm 6,9$ мВ · сек/сут.

Отношение болевые/безболевые эпизоды ишемии в сутки в основной группе составило $1,76 \pm 0,11$, контрольной — $1,97 \pm 0,13$. Полученные результаты свидетельствовали о недостаточной антиангинальной эффективности потребляемых больными нитратов.

Анализ результатов применения Мексикора в сочетании с пролонгированными нитратами показал, что в группе больных, получавших Мексикор, наблюдалось статистически значимое повышение ПМ: к 1 месяцу — на 32,3%, ко 2 месяцу — на 37,4 % ($p < 0,05$) по сравнению с исходным уровнем и в контрольной группе (по критерию χ^2 , $p < 0,05$). После отмены препарата величина ПМ сохранялась на уровне достоверно ($p < 0,05$) превышающем исходный; ВР в результате сочетанной терапии также увеличилась (рисунок 1): к 1 месяцу лечения на 48,2%, ко 2 — на 91,8%. Через 1 месяц после отмены Мексикора на фоне продолжающегося приема Нитронга ВР превышала исходный уровень на 23,1%, через 2 месяца — на 26,3%. С 1 месяца сочетанной терапии Мексикором уменьшилась частота эпизодов ишемии на 39,6% к 1, на 55,4% ко 2 месяцу и продолжительность на 57% к 1, на 67,8% ко 2 месяцу согласно холтеровскому мониторингованию. В результате 2 месячной терапии Мексикором соотношение числа болевых и безболевых эпизодов ишемии существенно снизилось на 24,0%, по критерию χ^2 ($p < 0,05$) и составило $1,33 \pm 0,08$; в контрольной группе значение указанного параметра не изменилось ($1,82 \pm 0,13$). За период лечения Мексикором сократилась величина суммарно-

го интеграла депрессии ST за сутки на 67,1%, причем указанные изменения сохранялись на достигнутом уровне и достоверно отличались от их исходных значений в течение 2 месяцев после отмены Мексикора.

Под влиянием терапии Мексикором сократилось количество таблеток нитроглицерина, принимаемых больными в неделю: к 1 месяцу на 60,8%, ко 2 на 70,5%. После отмены Мексикора низкий уровень потребления нитроглицерина по сравнению с исходным ($p < 0,05$) сохранялся в течение 2 месяцев.

При длительном применении у больных ССН Мексикор положительно влиял на соотношение про- и антиатерогенных фракций липидов крови, ощутимо снижая концентрацию триглицеридов (ТГ) и холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛОНП) на 16-18%, при одновременном повышении содержания ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) на 13% ($p < 0,01$).

Прием плацебо не отразился на динамике исследуемых показателей.

Полученные результаты свидетельствуют о сокращении глубины и продолжительности ишемии на фоне приема Мексикора у больных ССН и способности препарата сохранять эффект последствия в течение 2 месяцев.

АО в комплексной терапии нестабильной стенокардии

Обследовано 176 больных НС, 78 из них в дополнение к традиционной комплексной терапии НС антикоагулянтами (гепарин), антиагрегантами и антиангинальными (β -адреноблокаторы, нитроглицерин в/в) средствами назначали АО. Первым у больных с НС был использован предшественник Мек-

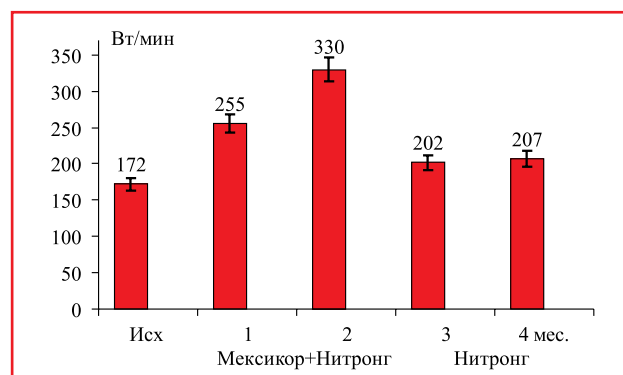


Рис. 1 Величина выполненной работы на пороговом этапе ВЭМ на фоне терапии Мексикором и Нитронгом у больных ССН.

сикора — Эмоксипин (3-окси-6-метил-2-этилпиридина гидрохлорид): 20 больных получали Эмоксипин в дозе 3 мг/кг/сут в/м течение 20 дней, 38 больных — 10 мг/кг/сут такое же время. Контрольную группу (I) этим больным составили 78 пациентов с НС. В следующем, рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании 20 больным НС в дополнение к стандартной терапии в течение 10 дней назначали АО Мексикор в дозе 6 мг/кг/сут, контрольную группу (II) им составили 20 больных НС. Всем больным на 1, 3, 5 и 7 сутки выполняли суточное холтеровское мониторирование с оценкой частоты, продолжительности эпизодов ишемии и нарушений ритма, в крови больных определяли содержание продуктов ПОЛ и рассчитывали коэффициент “К”.

На фоне комбинированной терапии у больных I контрольной группы улучшение состояния с регрессом стенокардии и нормализацией ЭКГ имело место у 78% больных. Нефатальный ИМ развился у 6%, приступы стенокардии покоя и низкая толерантность к физической нагрузке сохранялись у 10% пациентов; всего в I контрольной группе умерло 6 больных (6%). Терапия Эмоксипином способствовала улучшению клинического течения НС, причем достаточно четко прослеживалась дозозависимость эффекта. Полная стабилизация состояния отмечена у 80% и 86% больных соответственно, и она наступала сравнительно рано — на 2-3 сутки (в контроле — на 5), ИМ в стационаре развился у 5,3% больных; летальные исходы отсутствовали.

Мексикор ускорял стабилизацию стенокардии и уменьшал в сравнении со II контрольной группой суточную частоту и продолжительность эпизодов ишемии миокарда, нарушений ритма, благоприятно влиял на изменение интеграла смещения ST и отношения болевых/безболевых эпизодов ишемии у больных НС (рисунок 2). Указанные клинические эффекты сопровождались интенсивным снижением содержания в крови продуктов ПОЛ.

Таким образом, азотсодержащие гетероциклические фенолы Эмоксипин и Мексикор препятствуют увеличению концентрации липопероксидов в крови на фоне окислительного стресса у больных ССН и НС, существенно повышают антиангинальную эффективность нитратов и, в конечном итоге, улучшают клиническое течение заболевания.

Применение Мексикора у больных с кризовым течением ГБ

Обследовано 119 больных с ГК при ГБ II-III стадий. ГК купировали в/в введением одного из антигипертензивных препаратов: эналаприлат — 1,25 мг; клофелин — 1 мкг; эбрантил — 50 мг; дилтиазем — 75 мг. Для последующей дифференцированной антигипертензивной терапии с учетом показателей центральной и церебральной гемодинамик, данных СМАД использовали атенолол или метопролол, эналаприл или моноприл, гипотиазид.

42 больным дополнительно назначали Мексикор по схеме: 300 мг/сут, в/в капельно, в течение 7 дней с последующим пероральным приемом препарата по 300 мг/сут до выписки из стационара и в течение 30 суток постгоспитального периода. Контрольную группу составили 77 больных ГБ с ГК, не получавшие Мексикор. Группы были сопоставимы по возрасту, полу, клинико-анамнестическим данным, используемой антигипертензивной терапии. СМАД, бифункциональное мониторирование АД и ЭКГ, определение параметров ПОЛ осуществляли на 1, 5, 10 и 40-50 сутки лечения.

Уровни систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) при поступлении в основную группу (205 ± 29 мм рт.ст. и 112 ± 18 мм рт.ст.) и в контрольной (203 ± 25 мм рт.ст. и 111 ± 16 мм рт.ст.) достоверно не отличались. Средний срок полного исчезновения жалоб у больных и стабилизации АД составил $2,6 \pm 0,2$ суток в основной группе vs $3,7 \pm 0,08$ суток в контрольной ($p < 0,05$). Уровень среднего утреннего АД в основной группе с 5 по 10 сутки был достоверно ниже, чем в контрольной (рисунок 3). Величина гипертонического индекса площади сред-

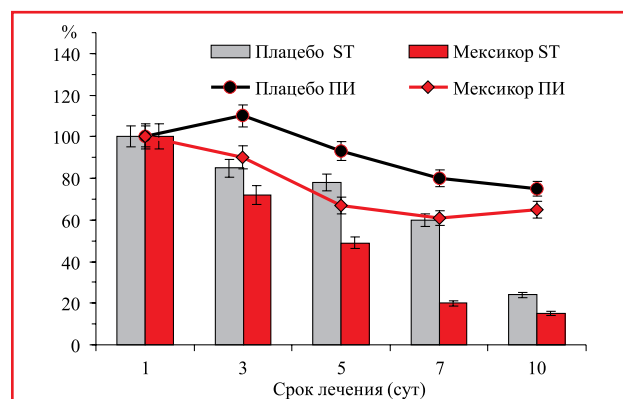


Рис. 2 Изменения интеграла ST и отношения болевых/безболевых эпизодов ишемии у больных НС на фоне Мексикора.

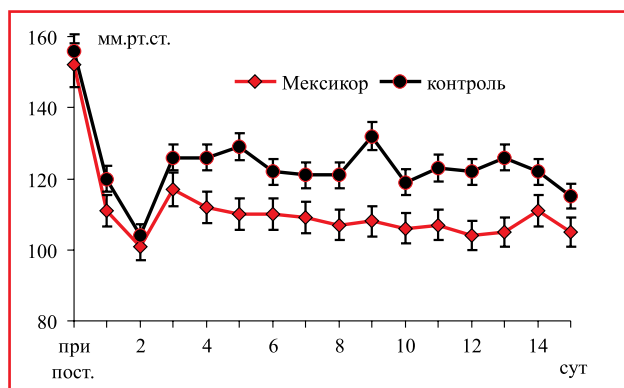


Рис. 3 Динамика среднего АД у больных ГК при лечении Мексикором и в контроле.

него АД на 10 сутки лечения была достоверно меньшей в группе больных, леченных Мексикором — 76 ± 11 мм рт.ст. • час vs с 121 ± 14 мм рт.ст. • час. По данным СМАД и ЭКГ на 5-10 сутки в группе больных, леченных Мексикором, реже, чем в контрольной группе имели место снижение суточного индекса АД (non-dippers) и variability ритма сердца (стандартное отклонение RR интервала < 100 мс): 35,5% и 22,7% соответственно по сравнению с 49,3% и 38,5% соответственно ($p < 0,05$). Коэффициент окислительного стресса “К” на 5 и 10 сутки лечения в основной группе был достоверно меньше, чем в контроле (таблица 1). Следует отметить, что на 40-50 сутки лечения достоверно различалась частота рецидивирования ГК — 4,8% и 9,1% соответственно ($p < 0,05$).

На основании полученных результатов можно прийти к заключению о том, что использование АО, Мексикора, в комплексной терапии больных с кризовым течением ГБ сокращает сроки посткризовой стабилизации состояния, уменьшает частоту рецидивирования ГК в раннем постгос-

питальном периоде, снижает выраженность окислительного стресса и повышает эффективность антигипертензивной терапии ГБ.

Эффективность АО терапии у больных острым ИМ

В 1984 году Ф.З. Меерсон предположил, что активация ПОЛ, закономерно возникающая при развитии ИМ, служит ключевым звеном “липидной триады”, посредством которой реализуется разрушение мембраны кардиомиоцита, и повреждение клетки становится необратимым [13]. Логично предположить, что назначение больным ИМ АО может существенно замедлить или частично предотвратить процесс ишемической деструкции миокарда.

Сравнительная оценка клинического влияния терапии АО на течение крупноочагового ИМ проведена у 210 больных путем 4 открытых, рандомизированных в параллельных группах исследований, с помощью четырех АО препаратов: Дибунола (10 мг/кг/сут на протяжении 20 дней у 40 больных ИМ); ТФ ацетата (300 мг/сут., 20 дней у 40 больных ИМ), Эмоксипина (10 мг/кг/сут, 15 дней у 40 больных ИМ) и Мексикора (7 мг/кг/сут, 10-15 дней у 90 больных ИМ). На начало рандомизации (первые 24 часа с момента развития ИМ) основные показатели 215 больных контрольных групп были равноценны показателям у больных, леченных АО. Базовая терапия была практически идентична: обезболивание, антикоагулянты, антиагреганты, β -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, нитраты, симптоматическая терапия по показаниям; у 42% больных была использована тромболитическая терапия. У большинства пациентов (72%) был диагностирован ИМ перед-

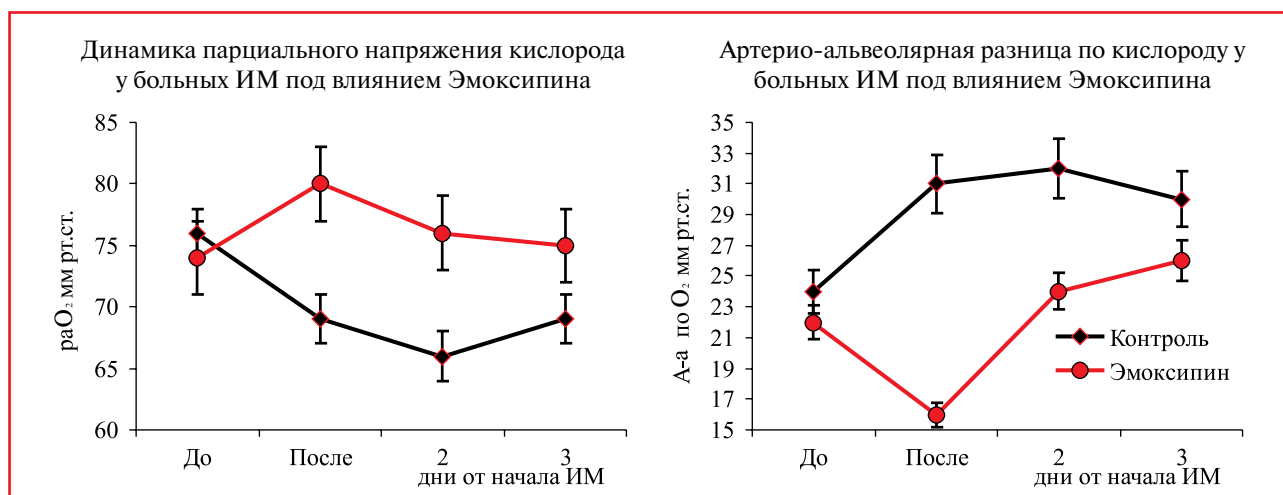


Рис. 4 Динамика показателей газообмена у больных ИМ на фоне терапии Эмоксипином.

ней локализации.

Исследования ПОЛ и эндогенной АОС у больных ИМ контрольных групп показали, что активация ПОЛ, закономерно возникающая при ИМ, является патогенетическим фактором, который во многом определяет клиническое течение заболевания, в частности возникновение острой сердечной недостаточности и ее прогрессирование, сложных нарушений ритма и проводимости, разрыва и аневризмы сердца [5,6,7].

Установлено, что водорастворимые АО — Эмоксипин и Мексикор, обладают способностью значительно снижать содержание первичных ДК и вторичных МДА продуктов ПОЛ и уменьшать компенсаторный выброс эндогенного ТФ из тканей организма, в отличие от жирорастворимых АО, Дибунла и ТФ ацетата. У части больных ИМ, лечившихся большими дозами Дибунла (20-40 мг/кг/сут), резкое снижение его дозировки вызывало развитие синдрома отмены, проявляющегося пролонгированным или рецидивирующим течением ИМ [4].

Стабилизация процессов ПОЛ под влиянием водорастворимых АО, в первую очередь, сказывалась на улучшении функции газообмена и сократительной способности миокарда. Разовое введение Эмоксипина в дозе 5 мг/кг значительно улучшило проницаемость альвеоло-капиллярных мембран в отношении кислорода и уменьшило артериальную гипоксемию (рисунок 4), а курсовое применение препарата (10 мг/кг/сут) способствовало достоверному улучшению сократительной функции сердца.

Более детально систолическая и диастолическая функции сердца были изучены при использовании у больных ИМ АО цитопротектора — Мексикора.

Применение препарата на протяжении ос-

трого периода ИМ значительно улучшало систолическую функцию сердца, что проявлялось в достоверном различии таких показателей как фракция выброса (ФВ), скорость циркулярного укорочения волокон, сердечный выброс с соответствующими показателями у больных контрольной группы (рисунок 5). Подобная положительная динамика имела место и при анализе динамики диастолической функции сердца, определяемой по скорости транзит-рального потока.

Указанные положительные изменения систолической и диастолической функций сердца связаны с восстановлением или улучшением сократимости ишемизированного миокарда и функционального состояния “интактных” отделов сердца, компенсирующих своей деятельностью утрату сократимости некротизированными участками. Это подтверждается результатами изучения состояния зон акинезии и дискинезии у больных ИМ, где отслеживается восстановление сократимости отдельных участков миокарда на фоне применения мексикора — переход пограничных зоне ИМ сегментов из состояния акинеза в гипокинез, гипокинеза в нормокинез, и практически обратная динамика у больных контрольной группы.

Назначение водорастворимых синтетических АО в комплексной терапии больным ИМ способствовало улучшению клинического течения заболевания, что проявлялось в ограничении величины очага некроза и стимуляции репаративных процессов, улучшении сократительной функции сердца и газообмена, уменьшении частоты случаев пролонгированного и рецидивирующего течения ИМ, вероятности развития аневризмы сердца, нарушений ритма и проводимости, недостаточности кровообращения и, в конечном

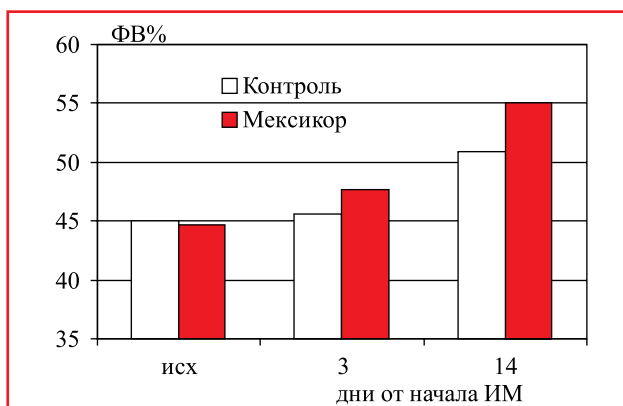


Рис. 5 Систолическая функция сердца у больных ИМ при применении Мексикора.

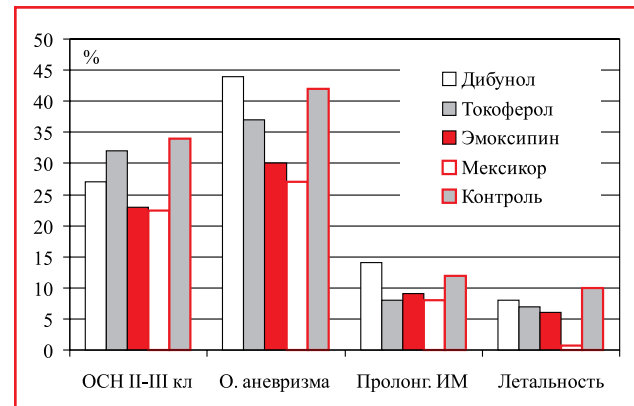


Рис. 6 Влияние АО терапии на клиническое течение крупноочагового ИМ.

итоге, летальности (рисунок 6).

Выводы

Активация ПОЛ и недостаточность эндогенной АОС при ИБС и кризовом течении ГБ являются важными патогенетическими факторами развития заболеваний и тяжести их ос-

творимые АО — ТФ ацетат и Дибунол.

Литература

1. Арутюнов Г.П. Витамины С, Е и β -каротин в терапии больных ИБС. Крах иллюзий и формирование нового стандарта. Сердце 2002; 3: 135-7.
2. Биленко М.В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов. Москва "Медицина" 1989.
3. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. Москва "Наука" 1972.
4. Голиков А.П., Полумисков В.Ю., Берестов А.А., Рябинин В.А. Первый опыт применения антиоксиданта дибунла в остром периоде инфаркта миокарда. Кардиология 1984; 1: 15-8.
5. Голиков А.П., Полумисков В.Ю., Давыдов Б.В. и др. Перекисное окисление липидов и основные факторы его активации у больных инфарктом миокарда. Кардиология 1989; 7: 53-9.
6. Голиков А.П., Полумисков В.Ю., Лукьянов М.М., Давыдов Б.В. О патогенезе разрыва сердца при инфаркте миокарда. Тер архив 1989; 9: 59-64.
7. Голиков А.П., Полумисков В.Ю., Овчинников В.Л., Давыдов Б.В. Антиоксиданты в патогенетической терапии инфаркта миокарда. Москва "Респ сб науч трудов НИИ СП им. Н.В. Склифосовского". Лечебная тактика в неотложной кардиологии 1992; 12-23.
8. Грацианский Н.А. Очередное (окончательное?) подтверждение неэффективности антиоксидантных витаминов в профилактике коронарной болезни сердца и ее осложнений. Кардиология 2002; 4: 85-6.
9. Давыдов Б.В., Полумисков В.Ю., Голиков П.П., Голиков А.П. Интегральная оценка баланса перекисного окисления

липидов и антиоксидантной системы. Клин лаб диаг. Москва 1991; 48-9.

Использование АО в комплексной терапии ИБС и ГК существенно улучшает клиническое течение заболевания и его прогноз.

Водорастворимые АО, Эмоксипин и Мексикор, более эффективны в терапии неотложных терапевтических состояний, чем жирорас-

10. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньшикова Е.Б. Окислительный стресс. Москва "Наука" 2001.
11. Ланкин В.З., Гуревич С.М. Ингибирование перекисления липидов и детоксикация липоперекисей защитными ферментными системами при экспериментальном злокачественном росте. Докл АН СССР 1976; 3: 705-8.
12. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Антиоксиданты в комплексной терапии атеросклероза: pro et contra. Москва "Медпрактика-М" 2003.
13. Меерсон Ф.З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца. Москва "Медицина" 1984.
14. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of antioxidant vitamin supplementation in 20536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. Lancet 2002; 360: 23-33.
15. Hodis HN, Mack WJ, La Bree L, et al. Serial coronary angiographic evidence that antioxidant vitamin intake reduce progression of coronary artery atherosclerosis. JAMA 1995; 273: 1849-54.
16. Kuller LH. A time to stop prescribing antioxidant vitamins to prevent and treat heart disease? Arterioscler Tromb Vasc Biol 2001; 21 (8): 1253.
17. Meyer F, Baitrati I, Dagenais GR. Lower ischemic heart disease incidence and mortality among vitamin supplement users. Can J Cardiol 1996; 12: 930-4.
18. Pagle DE, Valentine WN. Study of the quantitative and qualitative character of erythrocytes glutathione peroxidase. J Lab Clin Med 1967; 70: 158-89.
19. Stumpfer MJ, Hennekens CH, Manson JE, et al. Vitamin E

Поступила 03/02-2004