

В.П.МИХИН, д.м.н., профессор, Ю.В.АЛИМЕНКО, Е.Н.БОГОСЛОВСКАЯ, к.м.н., Е.А.РОСЛЯКОВА,
ГОУ ВПО Курский государственный медицинский университет Росздрава, Курск

Применение цитопротектора Мексикора

ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ

Повышение эффективности лечения больных с острым коронарным синдромом (ОКС) является одной из самых актуальных и сложных в современной кардиологии. Несмотря на широкое внедрение в клиническую практику ангиопластики, фибринолиза, создание специальных центров по лечению острой коронарной патологии, инвалидизация и смертность от ОКС остается высокой.

В последнее десятилетие в неотложной кардиологии появилось новое направление медикаментозной терапии больных с острыми формами — применение кардиоцитопротекторов. Учитывая, что острое нарушение коронарного кровообращения сопровождается значительным угнетением энергетического внутриклеточного метаболизма в зоне поражения, колоссальной активацией свободнорадикальных процессов, усугубляющих последствия ишемии и ведущих к непосредственному повреждению кардиомиоцитов, а также инициирующих процессы гиперкоагуляции крови, ускоряющих распад молекул оксида азота (NO), угнетающих экспрессию NO-синтазы, что инициирует нарушение коллатерального кровообращения в миокарде зоны ишемии и в итоге способствует расширению зоны некроза [1, 7], снижению эффективности антиангинальных средств [2, 3, 8]. Особое значение эти патогенетические процессы приобретают в случаях, когда при ОКС не показано или невозможно по каким-то причинам проведение фибринолитической терапии либо ангиопластики. Хотя и своевременно проведенная реканализация затромбированной коронарной артерии также приводит к развитию реперфузионного синдрома (в основе которого лежит каскадное образование перекисных соединений), сопровождающегося появлением частых желудочковых аритмий [2, 8, 10]. В этой связи представляется патогенетически оправданным применение кардиоцитопротекторов, в основе действия которых лежит способность уменьшать потребность кардиомиоцитов в кислороде, что обеспечивает сохранение жизнеспособности и функциональной активности миокарда в зоне ишемии [2].

В настоящее время основной точкой приложения современных цитопротекторов является митохондрия клетки, где происходит оптимизация

энергообмена путем уменьшения окисления жирных кислот и стимуляции гликолиза, требующего меньшее количество молекул кислорода [9]. В этой связи большой практический интерес вызывает новый отечественный кардиоцитопротектор Мексикор (2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат), стимулирующий энергообмен путем активации сукцинатоксидазного пути в цикле Кребса, стимуляции цитохромной цепи, что в итоге стимулирует образование АТФ за счет окисления глюкозы, на синтез одной молекулы АТФ требуется на 30—40% меньше молекул кислорода, чем при окислении жирных кислот [1, 4]. Особое внимание к Мексикору привлекает его способность тормозить свободнорадикальные процессы [4, 8, 9], что определяет эффективность препарата в условиях окислительного стресса, сопровождающего ОКС [2, 6]. Препарат, наряду с пероральной, имеет инъекционную форму, позволяющую эффективно использовать препарат в неотложных ситуациях.

Поэтому использование Мексикора в составе комплексной терапии ОКС представляется оправданным и перспективным.

Цель исследования — изучить эффективность Мексикора у больных ИБС с ОКС на фоне традиционной терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В открытое рандомизированное исследование включены больные ИБС с ОКС, которым не была показана тромболитическая терапия. Пациенты были распределены на следующие группы:

I группа включала 40 больных мужчин в возрасте $52,3 \pm 3,6$ лет с ОКС без подъема сегмента ST (ОКС без ST) с отсутствием повышения уровня креатинфосфокиназы МВ (КФК МВ) и отрицательной реакцией на тропонин Т в крови.

II группу составили 88 больных ОКС с подъемом ST (ОКС ST) в возрасте $53,4 \pm 1,2$ года, имеющих в крови превышающий верхнюю границу нормы более чем в 2 раза уровень КФК МВ, позитивный тест на тропонин T (более 0,03 нг/мл).

Каждая из групп была разделена на 2 подгруппы — основную и контрольную (соответственно по 20 человек для I группы и по 44 человека для II группы). Все группы больных получали традиционное лечение — ацетилсалициловая кислота, гепарин, β -адреноблокаторы (метопролол 100–150 мг/сут), при необходимости пролонгированные нитраты, наркотические анальгетики (морфин) для купирования болевого синдрома. Терапия больных основных подгрупп включала Мексикор (400 мг/сут) — дважды в сутки в течение 10 дней парентерально (внутривенно и внутримышечно), затем внутрь в виде капсул в течение последующих 14 дней.

У всех больных в плазме крови определяли общепринятыми методами содержание первичных (диеновые конъюгаты, ДК) [11] и вторичных (малоновый диальдегид, МДА) [12] продуктов перекисного окисления, уровни прогормона мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и тропонина T на аппарате Cardiac reader фирмы Roche Diagnostics с использованием тест-наборов по количественному определению концентраций в цельной гепаринизированной венозной крови.

У больных ОКС систолическую и диастолическую функцию левого желудочка оценивали с помощью импульсно-волновой доплерэхокардиографии [14] на аппарате Toshiba при 5 мГц (на 1-е, 5-е, 10-е сутки наблюдения у больных с НС; на 1-е, 7-е, 14-е и 24-е сутки наблюдения у больных острым ИМ) с расчетом фракции выброса (ФВ%), ударного индекса (УИ) и следующих параметров трансмитрального потока: время ускорения (AT_E , AT_A), замедления (DT_E , DT_A) и средняя скорость (V_E , V_A) трансмитрального потока, время изоволевического сокращения и расслабления левого желудочка ($IVCT$, $IVRT$). У больных ИМ оценивали количество зон гипо-, дис- и акинезии по 4-балльной системе. Стенки левого желудочка при этом разделяли на 16 сегментов, рассчитывали индекс сократимости (ИС) как \sum баллов по всем сегментам левого желудочка/16 (в норме ИС=1) [15].

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

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Под влиянием Мексикора в сочетании с традиционной терапией у больных с ОКС без подъема ST исходная концентрация ДК и МДА в обеих подгруппах была высокой и значительно превышала (в 3—



Мексикор®
комплексное решение проблем

ЭкоФармИнвест

www.mexicor.ru
тел.: +7 (495) 777-41-17

Эффективное лечение и профилактика

- Острого коронарного синдрома
- Хронической формы ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности
- Нарушений кровоснабжения головного мозга (ишемический инсульт, дисциркуляторная энцефалопатия, легкие и умеренные когнитивные расстройства)

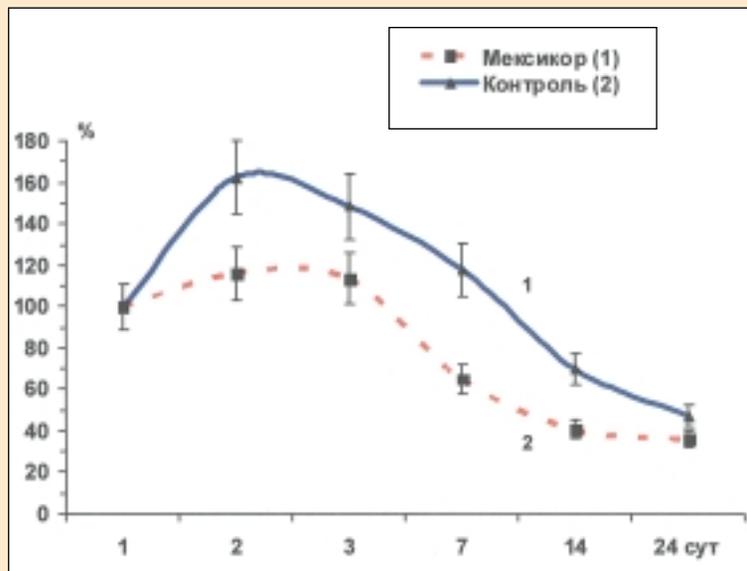
- Ускорение и оптимизация течения реабилитационного периода при цереброваскулярной и сердечно-сосудистой патологии
- Повышение эффективности гипотензивной терапии
- Уменьшение токсических эффектов этанола (комплексная терапия абстинентного алкогольного синдрома)
- Повышение адаптации и эмоционального статуса больных
- Улучшение качества жизни

3,5 раза) нормальные возрастные (45–70 лет) значения (табл. 1). Лечение Мексикором сопровождалось быстрым снижением концентрации ДК и МДА, начиная с 3-х суток введения препарата (соответственно на 31,2 и 24,9%). К 5-м суткам содержание продуктов ПОЛ снизилось на 53,1 и 49,8% соответственно, к 10-м суткам — на 71,0 и 65,5% ($p < 0,05$). В подгруппе сравнения содержание ДК и МДА начинало снижаться с 7-го дня наблюдения (на 33,1 и 24,3%) и к 10-м суткам снижение составило 42,3 и 38,6% соответственно.

У больных с ОКС ST исходные значения ДК и МДА (табл. 2) также в несколько раз превышали возрастную норму, что свидетельствовало о наличии выраженного окислительного стресса. Ко 2-м суткам в подгруппе сравнения уровень ДК и МДА резко повысился (соответственно на 62,4 и 74,6%), что обусловлено многофакторной активацией свободнорадикального окисления в остром периоде ИМ [5]. В дальнейшем содержание ДК и МДА медленно снижалось, однако до 7-х суток включительно еще превосходило исходный уровень. Лишь к 24-м суткам концентрации ДК и МДА приблизились к нормальным значениям (рис. 1).

В подгруппе больных с ОКС ST, получавших Мексикор, содержание продуктов липоперекисления изменялось иначе: подъем уровней ДК и МДА ко 2-м и 3-м суткам болезни был достоверно меньшим ($p < 0,05$ по критерию χ^2). В частности, ко 2-м суткам содержание ДК и МДА по сравнению с исходным уровнем увеличилось лишь на 15,9 и 17,6%, а к 3-м суткам на 13,4 и 19,5% соответственно. Опережающий прирост уровня МДА к 3-м суткам был, вероятно, обусловлен некоторым замедлением деградации липопероксидов в ТБК-активные продукты вследствие истощения ферментативных систем деградации перекисей на фоне выраженного оксидативного стресса в период реперфузии перинфарктной зоны [2, 3]. К 7-м суткам содержание ДК и МДА существенно уменьшалось и составляло 64,7 и 65,3% соответственно от исходного уровня, различия в характере динамики уровня ДК и МДА между подгруппами на 2-е, 3-и, 7-е, 14-е сутки достоверны ($p < 0,05$ по критерию χ^2).

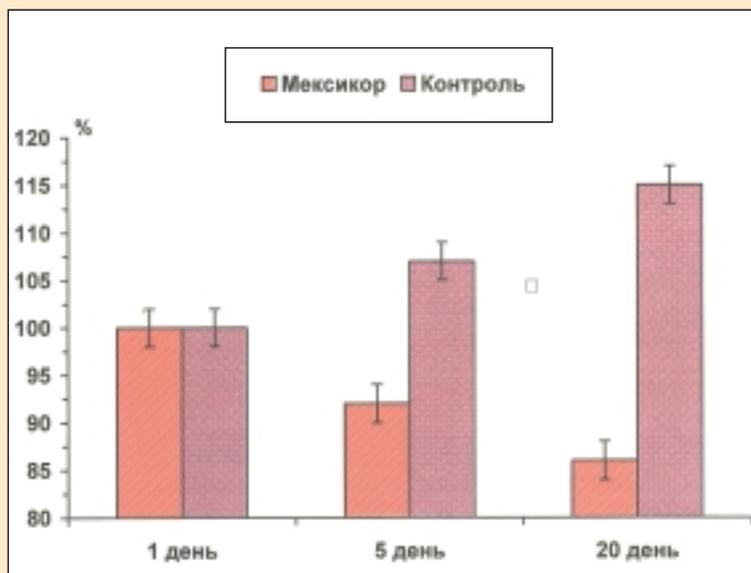
Рисунок 1. Изменение содержания ДК в крови больных ОКС на фоне терапии Мексикором



Таким образом, применение Мексикора с первых суток ОКС позволяло предотвратить дальнейшую активацию ПОЛ и снизить последствия окислительного стресса, усугубляющего течение заболевания.

У больных ОКС обеих групп доплерэхокардиографические параметры трансмитрального потока соответствовали 1 типу диастолической дисфункции левого желудочка и характеризовались замедлением скорости падения давления в левом желудочке, снижением скорости нарастания пика E, удлинением IVRT, компенсаторным усилением систолы предсердий (увеличением амплитуды пика A) и укорочением IVCT. Мексикор увеличивал к 10-м суткам фракцию выброса (на 8,7%) и ускорял нормализацию некоторых параметров трансмитрального потока: АТ_Е к 5-м суткам возрастало на 19,9%, к 10-м — на 34,6%, в то время как в контрольной подгруппе этот показатель достоверно возрастал лишь к 10-м суткам на 17,8%. Значение DT_А в подгруппе сравнения за период наблюдения не изменялось, а у больных, получавших Мексикор, значение DT_А к 5-м и 10-м суткам наблюдения возрастало на 30,4 и 27,5% соответственно. Скорость трансмитрального потока E при лечении Мексикором начинала увеличиваться раньше, чем в группе сравнения, — с 5-х суток на 20,7%, к 10-м суткам на 30,3%, в то время как только при традиционной терапии V_Е возрастала на 14,1% лишь к 10-м суткам. В отличие от подгруппы сравнения, где значение IVRT не менялось, IVRT при лечении Мексикором уменьшалось к 5-м суткам на 15,6% и сохранялось на достигнутом уровне. Различия между подгруппами достоверны.

Рисунок 2. Изменение содержания NT-proBNP в крови больных ОКС ST Q на фоне терапии Мексикором



У больных острым ИМ при лечении Мексикором к 14-м суткам наблюдалось снижение числа зон акинезии (на 42,2%), в то время как в подгруппе сравнения этого не отмечалось.

При лечении Мексикором число зон гипокинезии существенно сократилось лишь к 24-м суткам заболевания (на 19,5%), а в подгруппе сравнения число зон гипокинезии уменьшилось к 14-м суткам на 23,4%, а к 24-м суткам — на 28,1%. Подобную динамику под влиянием Мексикора мы объясняем переходом части зон акинезии в состояние гипокинезии и восстановлением сократительной активности тех зон, которые находились в состоянии гипокинезии в первые сутки ОКС ST. В результате общее число зон гипокинезии в основной подгруппе длительное время не изменялось. В подгруппе сравнения переходов из состояния акинезии в гипокинезию отмечено мало, поэтому раннее уменьшение в подгруппе сравнения числа зон гипокинезии обусловлено восстановлением кинезии только отдельных зон.

Число зон дискинезии в основной подгруппе достоверно уменьшалось начиная с 14-х по 24-е сутки практически в 1,5 раза. В свою очередь, в подгруппе сравнения число зон дискинезии увеличилось в 2,6 раза, что было обусловлено формированием у ряда больных аневризмы сердца.

Указанные эффекты Мексикора, возможно, обусловлены антиоксидантной активностью препарата, в результате которой уменьшается свободнорадикальная деградация эндогенного и экзогенного NO, а также улучшением энергетического обмена в периинфарктной зоне, что приводит к

переходу гибернирующего миокарда в активное состояние [5, 9].

Индекс сократимости в 1-е сутки ОКС ST в основной подгруппе составлял 1,35, в подгруппе сравнения — 1,29, что свидетельствовало о наличии выраженных нарушений сократимости левого желудочка. К 24-м суткам при лечении Мексикором индекс сократимости уменьшился на 11,2% ($p < 0,05$), в то время как в подгруппе сравнения величина индекса существенно не изменилась.

В обеих подгруппах исходно ФВ% и УИ были

снижены. ФВ% на фоне лечения Мексикором достоверно увеличилась к 14-м суткам в обеих подгруппах.

Время изоволемического расслабления (IVRT) существенно превышало норму в 1-е сутки болезни в обеих подгруппах. При лечении Мексикором к 14-м суткам наблюдалось его уменьшение (на 17,0%), в то время как аналогичное уменьшение значения IVRT (на 15,2%) в подгруппе сравнения наблюдалось лишь к 24-м суткам.

Анализ динамики изменения параметров транзитрального потока в обеих подгруппах показал способность Мексикора ускорять их нормализацию, что свидетельствовало о благоприятном воздействии Мексикора на параметры транзитрального потока и диастолическую функцию миокарда левого желудочка.

При оценке уровня NT-proBNP в крови обследованных больных было установлено следующее.

В группе ОКС ST Q зарегистрирован высокий уровень NT-proBNP, который был выше 900 пг/мл, а у больных ОКС без ST он был ниже 300 пг/мл. При анализе взаимосвязи между характером изменения уровня биохимических маркеров было установлено, что появлению патологического зубца Q на ЭКГ у больных ОКС ST предшествовало более значимое повышение уровня NT-proBNP, значение которого находилось в тесной корреляционной связи с концентрацией КФК МВ ($r=0,67$, $p < 0,05$) и тропонином T ($r=0,59$, $p < 0,05$). При этом статистически значимое увеличение NT-proBNP предшествовало повышению остальных исследуемых энзимов. У больных с ОКС ST без Q на ЭКГ уровень NT-proBNP был достоверно ниже, чем в группе больных с ОКС ST Q, но сте-

Таблица 1. Содержание ДК и МД в плазме крови больных ИБС с ОКС без ST на фоне терапии Мексикором ($M \pm m$); $n_1=20$, $n_2=20$

Показатели	Группа	Срок наблюдения, сут				
		1	3	5	7	10
ДК, нмоль/л	Контроль	29,3±1,6	28,9±1,6	24,8±2,0	19,6±1,7*	16,9±1,3*
	Основная	35,2±1,7	24,2±1,0*	16,5±0,8*	12,4±0,4*	10,3±0,3*
МДА, нмоль/л	Контроль	25,9±1,5	25,5±1,7	23,4±1,6	18,7±1,9*	15,9±1,1*
	Основная	31,3±1,6	23,5±1,1*	15,7±0,9*	12,5±0,8*	10,8±0,7*

Примечание: * — $p < 0,05$ (в сравнении с показателем до лечения в 1 сут); здесь и далее n_1 , n_2 — число больных в основной и контрольной подгруппах.

Таблица 2. Содержание ДК и МДА в сыворотке крови больных ОКС ST на фоне применения Мексикора ($M \pm m$); $n_1=44$, $n_2=44$

Показатели	Группа	1 сут	2 сут	3 сут	7 сут	14 сут	Выписка
ДК, нмоль/л	Основная	28,3±0,8	32,8±0,8*	32,1±0,9*	18,3±0,5*	11,5±0,3*	10,1±0,3*
	Контроль	29,8±0,8	48,4±1,2*	44,2±1,1*	35,1±1,1	20,8±0,6*	14,0±0,5*
МДА, нмоль/л	Основная	26,2±0,7	30,8±0,7	31,3±0,8*	17,1±0,4	10,9±0,3*	9,8±0,3*
	Контроль	25,1±0,6	43,9±1,3*	41,4±0,9*	37,8±0,9*	17,8±0,5*	12,6±0,2*

Примечание: * — $p < 0,05$ (в сравнении с показателем до лечения в 1 сут ИМ).

пень его повышения также находилась в достаточно высокой корреляционной зависимости с изменением КФК МВ ($r=0,54$, $p < 0,05$) и тропонином Т ($r=0,64$, $p < 0,05$) и по времени опережала увеличение последних. У больных ОКС без ST (у которых в дальнейшем не зарегистрировано развитие инфаркта миокарда) изменения NT-proBNP были еще менее значимы и сопровождалась отсутствием какой-либо существенной динамики со стороны КФК МВ и тропонина Т.

У больных ОКС ST Q, получавших Мексикор, в отличие от больных, получавших традиционную терапию (рис. 2), уровень NT-proBNP снижался на 7,8 и 14,4%, в то время как в группе сравнения он возрастал на 6,8 и 15% соответственно ($p < 0,05$).

Учитывая, что уровень NT-proBNP может служить биохимическим маркером выраженности сердечной недостаточности и отражает нарушение сократительной способности миокарда, идущее к экспрессии системы NT-proBNP в миокарде,

можно считать, что Мексикор способствует восстановлению сократительной активности миокарда, а динамика содержания NT-proBNP в крови согласуется с изменениями параметров диастолической дисфункции левого желудочка.

Таким образом, включение в комплексную терапию ряда неотложных кардиологических состояний цитопротектора Мексикора оказывает благоприятное влияние на клиническое течение ОКС, улучшает диастолическую функцию левого желудочка, уменьшает метаболические проявления окислительного стресса.

Р

Список литературы
вы можете запросить в редакции.