

***СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К
ЦИТОПРОТЕКТОРНОЙ ТЕРАПИИ***

Под редакцией Белоусова Ю.Б. член-корр. РАМН

Методическое пособие для врачей

Москва 2010

ПРЕДИСЛОВИЕ

Лечение и вторичная профилактика ишемической болезни сердца и в XXI веке остается одной из самых актуальных задач современной кардиологии в связи с сохраняющейся высокой распространенностью, инвалидизацией и смертностью от этого заболевания. Несмотря на очевидные успехи в лечении ИБС, связанные с широким распространением ангиопластики, внедрением высокоэффективных холестеринснижающих препаратов, фибринолитиков, появлением перспективных методов неоангиогенеза, традиционная антиангинальная терапия по-прежнему остается основополагающей в арсенале кардиологов. Вместе с тем, можно отметить, что, несмотря на совершенствование фармакодинамических и фармакокинетических свойств, используемых в настоящее время антиангинальных препаратов (нитраты, антагонисты кальция, селективные бета-адреноблокаторы), перспективы существенного прорыва в лечении ИБС посредством вышеуказанных препаратов остаются весьма призрачными, тогда как появление принципиально новых по механизму действия антиангинальных средств представляется делом будущего.

В этой связи особый интерес представляет новое направление в лечении ИБС – миокардиальная цитопротекция. В отличие от традиционных методов лечения, направленных на непосредственное улучшение коронарного кровообращения, в основе принципа действия современных цитопротекторов лежит их свойство увеличивать способность миокарда переносить ишемию, не теряя или быстро восстанавливая при этом свою функциональную активность.

Механизм действия цитопротекторов включает в себя улучшение клеточного энергетического метаболизма и уменьшение содержания пероксидов в сосудистой стенке и крови. В основе оптимизации энергетического метаболизма лежит способность кардиоцитопротекторов стимулировать окисление глюкозы, как наиболее выгодный, с точки зрения экономии кислорода, путь генерации энергии.

Наиболее перспективным в этом направлении является новый отечественный препарат Мексикор® (2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат), предназначенный для лечения и профилактики ишемической болезни сердца, острого коронарного синдрома, нарушений кровообращения головного мозга.

Клинические исследования по применению препарата проведены в ведущих лечебных учреждениях Российской Федерации:

- НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского (г.Москва).
- НПЦ интервенционной кардиоангиологии (г.Москва).
- Российском кардиологическом научно-производственном комплексе (г.Москва).
- НИИ кардиологии им. В.А. Алмазова (г.С-Петербург).
- Военно-медицинской академии им.С.М. Кирова (г.С-Петербург).
- Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова (г.Москва).
- Медицинском центре управления делами Президента РФ (г.Москва).
- Главном военном клиническом госпитале им. академика Н.Н. Бурденко (г.Москва).

- Национальном медико-хирургическом центре им Н.И. Пирогова МЗ и СР РФ (г.Москва).
- Московском областном кардиологическом центре (г.Жуковский)
- Станции скорой неотложной медицинской помощи им. А.С. Пучкова (г.Москва).
- Курском государственном медицинском университете.
- Институте диабета ЭНЦ РАМН (г.Москва).
- Федеральном медико-биологическом агентстве РФ.

В отличие от других кардиоцитопротекторов, Мексикор[®] обладает умеренными антиоксидантными свойствами. Это позволяет использовать препарат для улучшения энергетического метаболизма клеток эндотелия, коррекции последствий гипоксии. Отличительной чертой Мексикора[®] служит его способность тормозить процессы свободнорадикального окисления, активирующиеся при реперфузии ишемизированных тканей (такие процессы происходят в периинфарктной зоне, при рецидивирующей ишемии миокарда и остром коронарном синдроме). Высокая концентрация пероксидов приводит к деструкции клеточных структур и энзимов, нарушает функцию клетки и запускает механизмы аутолиза. Поэтому использование Мексикора[®] в таких ситуациях защищает ишемизированные ткани от последствий окислительного стресса и способствует сохранению их функциональной активности.

Доказана антиаритмическая активность Мексикора[®], обусловленная способностью препарата улучшать энергетический баланс кардиомиоцитов и нивелировать негативное аритмогенное воздействие свободных радикалов на сердечную мышцу.

Таким образом, наличие у Мексикора[®] оригинального и многогранного механизма действия открывает широкие перспективы его использования у пациентов с сердечно-сосудистой патологией в комбинации с традиционными препаратами, применяемыми в кардиологии.

КЛИНИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ПРЕПАРАТА МЕКСИКОР[®].

1. Применение препарата Мексикор[®] при остром коронарном синдроме.

Эффективность Мексикора[®] при остром коронарном синдроме доказана в открытом, сравнительном, рандомизированном, плацебоконтролируемом исследовании, включающем наблюдение за 126 пациентами с ИБС: прогрессирующей стенокардией напряжения и покоя, без инфаркта миокарда в анамнезе. Пациенты, получавшие традиционную терапию нитратами, бета-адреноблокаторами, гепарином, ацетилсалициловой кислотой были рандомизированы на 3 равные группы. При этом первая группа получала Мексикор[®] парентерально (по 0,3 г/сут) в течение 12 дней с последующим переходом на пероральный прием капсул (0,3 г/сут) в течение 12 дней, вторая группа пациентов – капсулированную форму препарата (0,3г/сут) в течение 24 дней, третья группа – капсулированную форму плацебо.

У всех пациентов оценивали параметры трансмитрального потока (значение скорости пика V_e и V_a) методом доплерэхокардиографии (5 МГц), проводили су-

точное мониторирование ЭКГ; также все пациенты вели дневник, в котором регистрировали все эпизоды ангинозных болей в период лечения.

Результаты исследования показали, что в момент поступления пациентов в стационар у них наблюдалась достаточно выраженная диастолическая дисфункция левого желудочка I^{го} типа. Терапия Мексикором[®] достоверно ускоряла восстановление диастолической функции левого желудочка в сравнении с контрольной группой. Обращает внимание, что наибольший, достоверно значимый эффект терапии наблюдался при парентеральном введении Мексикора[®]: к 3 суткам при приеме капсулированной формы значение V_e возросло лишь на 10%, а при использовании инъекционной формы – на 22%, в то время как при использовании традиционной терапии и плацебо такие результаты достигались лишь к 21 суткам лечения.

Включение Мексикора[®] в комплексную терапию прогрессирующей стенокардии привело, в сравнении с плацебо, к уменьшению общего числа эпизодов ишемии, сокращению частоты болевых приступов. Различия между группами пациентов, принимавших капсулированную форму Мексикора[®] и плацебо по продолжительности периодов ишемии проявились к 5 суткам лечения, по частоте развития эпизодов ишемии - к 7 суткам. При сравнении групп, получавших инъекционную форму Мексикора[®] и плацебо, такие различия проявились еще раньше: по продолжительности периодов ишемии к 3 суткам лечения, по частоте развития эпизодов ишемии - к 5 суткам лечения. В обеих группах применение Мексикора[®] сопровождалось уменьшением суммарного интеграла смещения сегмента ST, а также отношения частоты болевых/безболевых периодов ишемии в более ранние сроки терапии, чем в группе плацебо. Применение Мексикора[®] позволило к 5 и 10 суткам терапии сократить число аритмических эпизодов соответственно на 81,7% и 91,8% (в контрольной группе число аритмических эпизодов сократилось, соответственно, на 23,4% и 44,7%).

Клиническая стабилизация стенокардии при лечении Мексикором[®] происходила на $7,4 \pm 0,9$ сут., в контрольной группе - на $11,3 \pm 1,1$ сут.

Таким образом, применение Мексикора[®] у пациентов с прогрессирующей стенокардией ускоряет стабилизацию стенокардии и восстановление диастолической функции левого желудочка.

Рекомендуемые схемы применения препарата Мексикор[®]

Патология	Ампулы 100 мг — 2 мл	Капсулы 100 мг
ИБС. Стабильная стенокардия напряжения		Внутрь, по 1 капсуле (100 мг) 2 - 3 раза в день в течение 2 месяцев
ИБС. Нестабильная стенокардия	По 200 мг в/в капельно 2 раза в день в течение 5 дней, далее капсулы	Внутрь, по 1 капсуле (100 мг) 3 раза в день в течение 2 месяцев

2. Применение препарата Мексикор[®] при инфаркте миокарда.

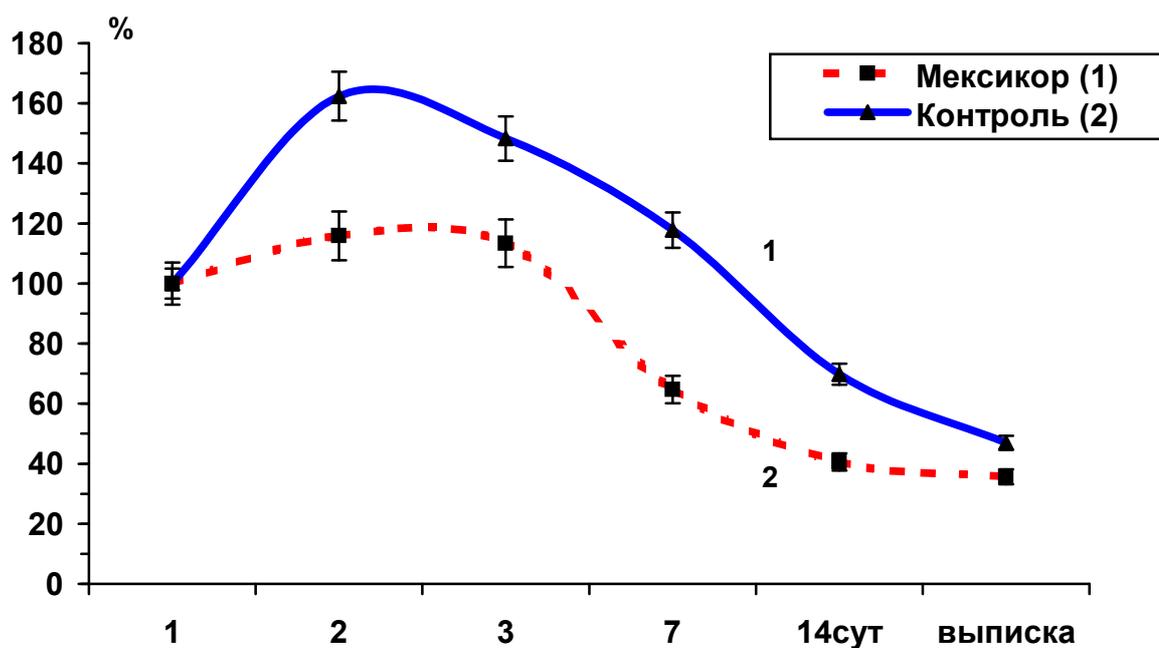
Важная роль инъекционной формы Мексикора[®] в коррекции дисбаланса про- и антиоксидантной систем была подтверждена в открытом сравнительном многоцентровом рандомизированном исследовании у 120 пациентов с острым Q-

инфарктом миокарда. Препарат вводился парентерально в течение 14 суток, начиная с первых суток развития инфаркта, через каждые 8 часов в дозе 6-9 мг/кг/сут. на фоне традиционной терапии, включавшей антикоагулянты, аспирин, фибринолитики, нитраты, бета-адреноблокаторы в общепринятых дозах. Контрольную группу составляли 120 пациентов с острым Q-инфарктом миокарда, получавшие только традиционную терапию указанными препаратами.

При остром инфаркте миокарда содержание липопероксидов в крови увеличивается в несколько раз, при этом наибольший прирост концентрации перекисных соединений приходится на 2-3 сутки инфаркта, что обусловлено восстановлением перфузии крови в зоне ишемии. Развивающийся при этом лавинообразный выброс пероксидов в кровоток служит одной из причин развития в этот период аритмических осложнений острого инфаркта, поддержания гиперкоагуляции. Использование Мексикора® позволило значительно ускорить нормализацию содержания продуктов перекисного окисления в крови (Рисунок 1).

Рисунок 1.

Изменение содержания диеновых конъюгатов у пациентов с острым инфарктом миокарда на фоне терапии Мексикором®.



Клиническая эффективность Мексикора® при инфаркте миокарда была также оценена в многоцентровом рандомизированном исследовании в параллельных группах. В исследовании участвовало 240 пациентов с Q-инфарктом миокарда, получавших наряду с традиционной антиангинальной и антикоагулянтной и фибринолитической терапией Мексикор® (6-9мг/к/сут) в течение 14 суток парентерально, с последующим переходом на капсулированную пероральную форму (0,3 г/сут) в течение следующих 14 дней. В контрольной группе Мексикор® не назначался. Пациенты с кардиогенным шоком в исследование не включались.

Эффективность проводимой терапии оценивали по состоянию систолической и диастолической функции левого желудочка методом доплерэхокардиогра-

фии; определялось количество зон гипо- дис- и акинезии по 4-х бальной системе. Функциональные исследования проводилась в 1, 3, 14 и 24 сутки лечения.

У пациентов обеих групп в первые сутки развития инфаркта была низкая фракция выброса (%EF), невысокий ударный индекс (УИ), систолический индекс (СИ). Фракция выброса на фоне лечения в равной мере достоверно увеличилась в обеих группах к 14 суткам, УИ соответственно - с 3 и 7 суток; СИ при лечении Мексикором[®] также возрастал в период с 7 по 14 сутки (на 17,3%), однако в контрольной группе достоверных изменений указанного параметра не было выявлено.

Применение Мексикора[®] сопровождалось снижением числа зон акинезии к 14 суткам лечения (на 42,2%), в то время как в контрольной группе наблюдалась лишь тенденция к снижению числа таких зон, а достоверное уменьшение их числа наблюдалось к 24 суткам лечения и составляло всего 32 %.

При лечении Мексикором[®] общее число зон гипокинезии уменьшилось к 24 суткам на 43,5%, в контрольной группе число зон гипокинезии уменьшилось к 14 суткам на 12,4%, а к 24 суткам - на 15,5 %.

Обращало внимание, что часть зон акинезии в основной группе под влиянием Мексикора[®] переходила в состояние гипокинеза, а часть зон, находившихся в состоянии гипокинеза, в первые сутки инфаркта восстанавливали свою сократительную активность. В контрольной группе переходов из состояния акинеза в состояние гипокинеза регистрировалось мало.

Количество зон дискинезии в основной группе уменьшилось к 14 суткам, а к 24 суткам лечения сократилось в 2 раза. В контрольной группе число зон дискинезии увеличилось в 2,6 раза с 3-х до 8-и зон к моменту выписки, что обусловлено формированием у ряда пациентов аневризмы сердца.

В обеих группах в 1 сутки инфаркта наблюдалось снижение скорости трансмитрального потока по пику Е (V_E) и увеличение скорости по пику А (V_A), что свидетельствовало о наличии диастолической дисфункции левого желудочка по I типу. На фоне терапии Мексикором[®] достоверный прирост V_E наблюдался с 7 суток инфаркта миокарда (на 13,6%), к 14 суткам – на 21,1%, к 24 суткам – на 22,4%. В контрольной группе достоверный прирост V_E отмечен лишь на 14 сутки (на 13,4%), к 24 суткам – на 17,7%.

Таким образом, у пациентов обеих групп в первые сутки инфаркта миокарда наблюдался I тип диастолической дисфункции левого желудочка, был повышен индекс сегментарной сократимости левого желудочка. Терапия Мексикором[®] ускоряла нормализацию параметров трансмитрального потока: V_E , V_A , в более ранние сроки стабилизировала расширение (продолжительность) пика Е, что в итоге свидетельствовало о благоприятном воздействии Мексикора[®] на параметры трансмитрального потока и диастолическую дисфункцию миокарда левого желудочка. Мексикором[®] способствовал сокращению зон акинезии и их переходу в состояние гипокинеза, восстановлению нарушенной сегментарной сократимости.

Результаты суточного мониторинга ЭКГ у пациентов с инфарктом миокарда на фоне терапии Мексикором[®] показали способность препарата

уменьшать зону периинфарктной ишемии, снижать выраженность транзиторных ишемических атак и препятствовать расширению зоны некроза.

У пациентов, получавших Мексикор[®], отмечено снижение суммарного интеграла смещения сегмента ST к 14 суткам на 33,2%, к 24 суткам – на 62,5%, в то время как в контрольной группе указанный параметр снижался соответственно лишь на 22,1 % и 46,4%, различия между группами были достоверны ($p < 0,05$ по критерию χ^2).

Ещё одно рандомизированное исследование было выполнено в Научно-практическом центре интервенционной кардиоангиологии (г. Москва). В группу был включен 51 пациент с острым инфарктом миокарда с полной окклюзией коронарной артерии в проксимальной или средней её трети, с антеградным кровотоком (TIMI 0). Всем пациентам в первые 6 часов от начала заболевания была выполнена селективная коронароангиография, левая венгерулография, успешная процедура реканализации и ангиопластики инфаркт-ответственной артерии. После первой дилатации инфаркт-ответственной артерии, в нее вводили Мексикор[®] (200 мг на 150 мл физ. раствора), а после окончания процедуры осуществляли внутривенное (3 раза в сутки, в течение 5 дней), а затем внутримышечное введение Мексикора[®] (3 раза в сутки, в течение 9 дней) по стандартной схеме, с последующим переходом на пероральную форму (капсулы по 0,1 г 3 раза в сутки в течение 1 месяца). Основная группа, получавшая Мексикор[®], составляла 32 пациента, группа сравнения 19 пациентов. Все пациенты получали традиционную терапию нитратами, бета-адреноблокаторами. Дезагрегантная терапия проводилась после выполненной эндоваскулярной процедуры (тиклопидин 500 мг/сут в течение месяца и постоянно аспирин 100 мг/сут).

В венозной крови в момент реканализации, на 12-й и 24-й час после выполнения процедуры оценивались маркеры повреждения кардиомиоцитов (тропонин I, миоглобин). Оценка глобальной и сегментарной функции левого желудочка (ЛЖ) методом венгерулографии проводилась до реканализации коронарной артерии и на 10-е сутки заболевания.

У 35% пациентов в первой и 42% во второй группах, на момент поступления, наблюдали частую экстрасистолию, носившую характер единичных или парных желудочковых экстрасистол.

Исследование кардиоспецифических маркеров миокардиального повреждения показало, что концентрация тропонина в основной группе к 12-му и 24 часу лечения была достоверно ниже, чем в группе сравнения ($p < 0,05$), что свидетельствовало о меньшем реперфузионном повреждении кардиомиоцитов при внутрикоронарном введении Мексикора[®] в инфаркт-ответственную артерию (таблица 1).

Таблица 1.

Динамика абсолютных концентраций тропонина I и миоглобина (M±m) .

Тропонин I (нг/мл)			
	Мексикор [®]	Контроль	p
Исходно	38,4±42,4	17,7±56,2	Нд

12 час	512,7±63,6	671,1±84,3	<0,05
24 час	226,5±50,7	281,8±59,9	Нд
Миоглобин (нг/мл)			
Исходно	543,5±19,2	463,5±23,7	Нд
12 час	143,5±18,5	203,5±17,4	<0,05
24 час	67,1±8,9	82,1±8,9	Нд

При контрастной вентрикулографии установлен достоверный прирост фракции выброса на 10 сутки лечения Мексикором[®] (таблица 2), в контрольной группе изменений фракции выброса не было выявлено, что свидетельствовало о достоверном улучшении глобальной сократимости ЛЖ в группе пациентов, получавших Мексикор[®] ($p < 0,05$).

Таблица 2.

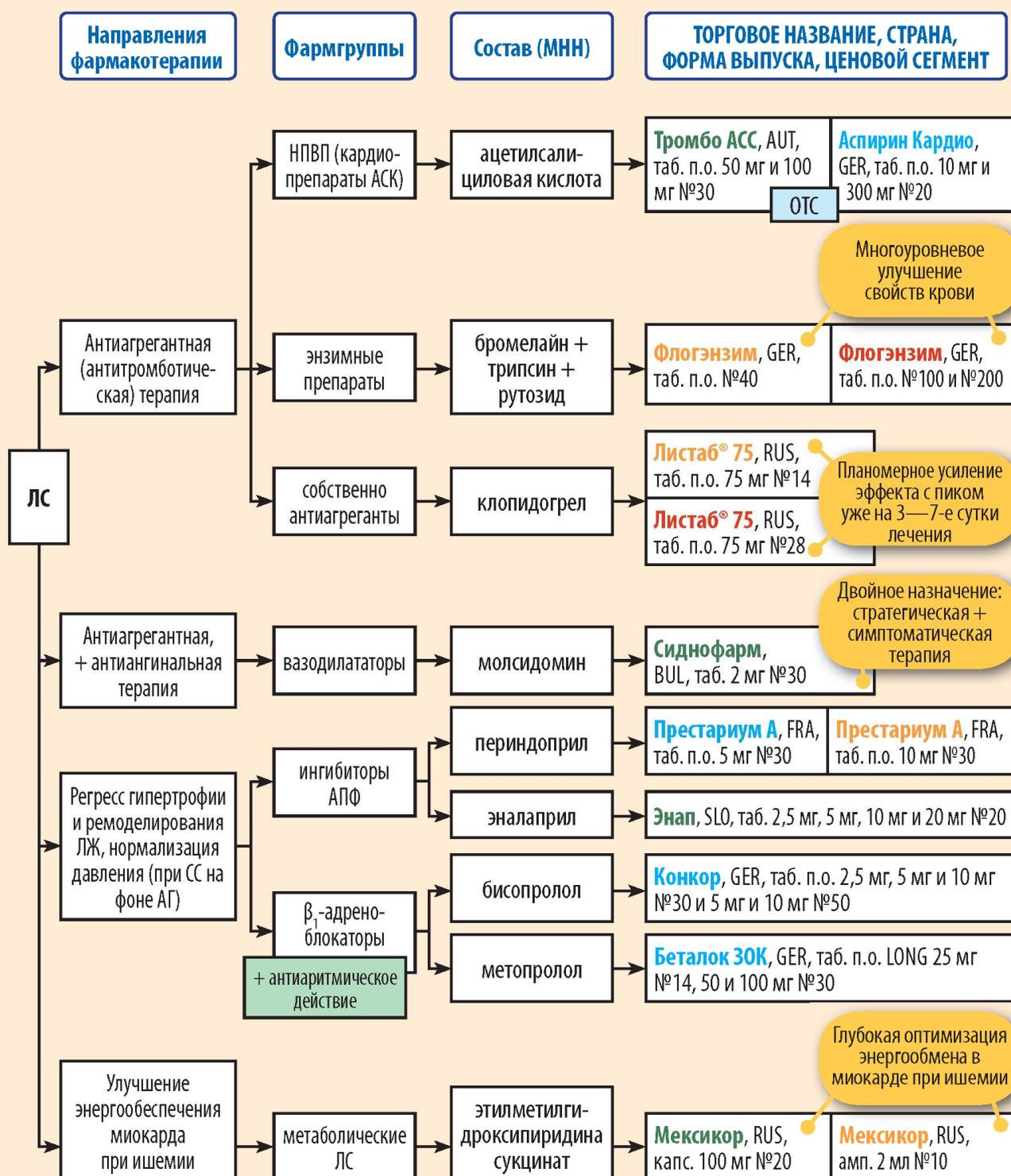
Показатели общей сократимости ЛЖ по данным вентрикулографии.

		Исходно	10-е сутки	p
Фракция выброса (ФВ) ЛЖ (%)	Мексикор [®]	36,5±6,1	45,4±5,4	<0,05
	Контроль	43,4±5,8	45,2±7,2	Нд
Конечный диастолический объём (КДО) ЛЖ (мл)	Мексикор [®]	187,2±11,4	179,7±15,3	<0,05
	Контроль	165,6±9,2	190,1±12,5	<0,05
Конечный систолический объём (КСО) ЛЖ (мл)	Мексикор [®]	118,4±9,8	96,3±10,3	<0,05
	Контроль	76,6±9,6	85,1±11,4	Нд

Таким образом, у пациентов с острым инфарктом миокарда Мексикор[®] улучшает энергообмен в периинфарктной зоне, уменьшает последствия окислительного стресса, что в итоге ускоряет переход гибернирующего миокарда (миокарда в состоянии дисфункции и гипоперфузии) в активное состояние. Клинически противоишемическое действие Мексикора[®] подтверждается ускоренным восстановлением сократительной и диастолической функции левого желудочка. Мексикор[®] способствует уменьшению зоны ишемии, снижению продолжительности периодов отклонения сегмента ST, сокращению частоты желудочковых нарушений ритма у пациентов с острым инфарктом миокарда в госпитальный период и период реабилитации. Применение Мексикора[®] с догоспитального этапа при остром инфаркте миокарда и его внутрикоронарное введение после восстановления кровотока в инфаркт-ответственной коронарной артерии в первые часы

СТАБИЛЬНАЯ СТЕНОКАРДИЯ

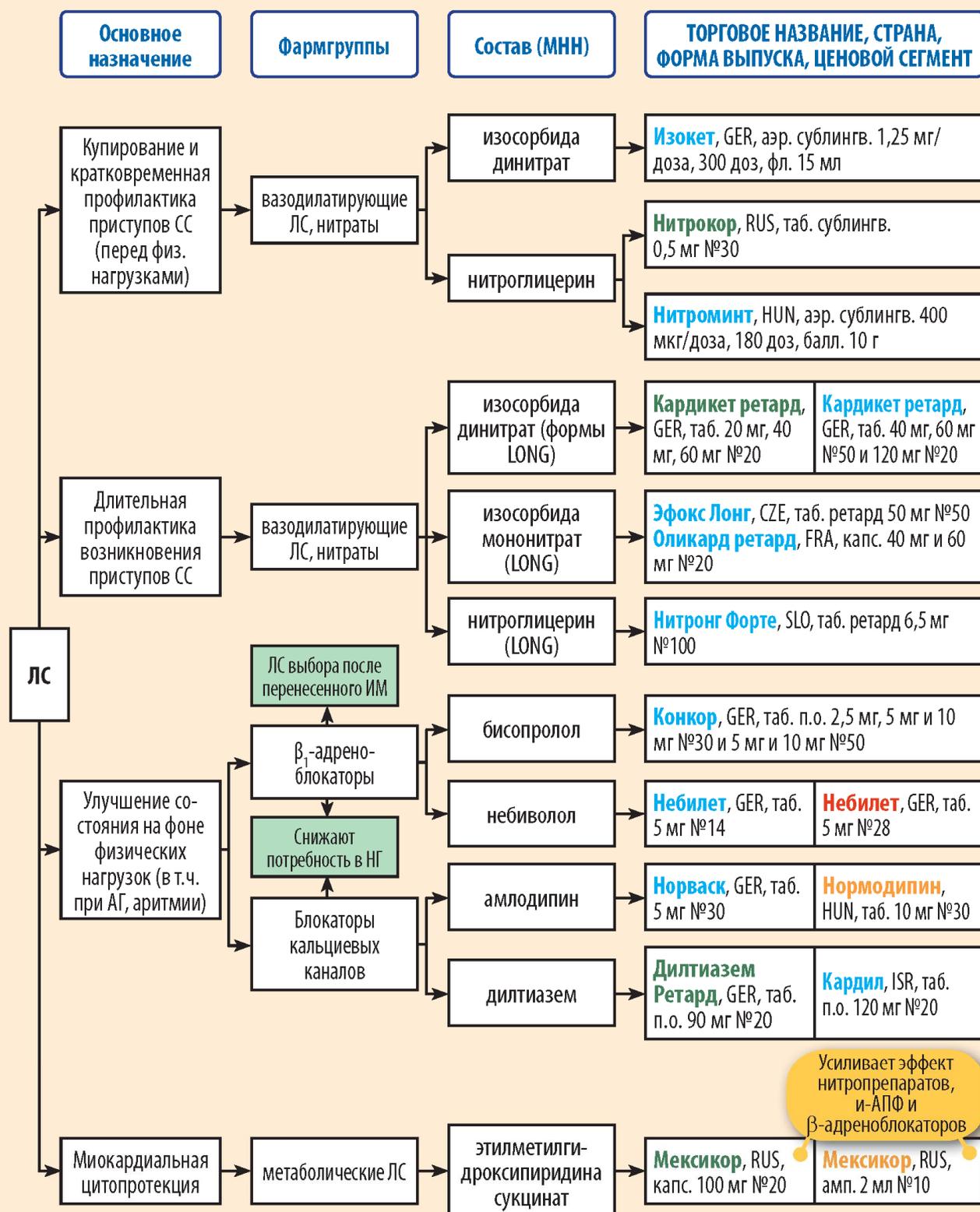
I. Улучшение отдаленного прогноза — профилактика инфаркта миокарда



Также для профилактики инфаркта при стенокардии обязательно применяются статины (см. тему «Дислипидемия»)

Зеленым цветом выделены ЛС со средней розничной ценой до 150 руб., голубым — 151—500 руб., оранжевым — от 500 до 1000 руб., красным — свыше 1000 руб.

II. Симптоматическая терапия



Зеленым цветом выделены ЛС со средней розничной ценой до 150 руб., голубым — 151—500 руб., оранжевым — от 500 до 1000 руб., красным — свыше 1000 руб.

развития острого инфаркта миокарда уменьшает реперфузионное повреждение миокарда.

Рекомендуемая схема применения препарата Мексикор®

Патология	Ампулы 100 мг — 2 мл	Капсулы 100 мг
ИБС. Острый инфаркт миокарда	По 200 мг в/в капельно (или в/м) 3 раза в день в течение 5 дней, затем в/м 3 раза в день в течение 9 дней, далее капсулы	Внутрь, по 1 капсуле (100 мг) 3 раза в день в течение 2 месяцев

3. Гиполипидемическое действие препарата Мексикор® при лечении хронической ишемической болезни сердца.

Достоверно установленной причиной развития атеросклеротических изменений в сосудах являются нарушения липидного профиля под воздействием активации перекисного окисления липидов (ПОЛ), причем наиболее агрессивной фракцией, детерминирующей развитие патологических изменений в сосудах, является холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП). Установлено, что повреждённый окисленным ХС-ЛПНП эндотелий утрачивает свою способность продуцировать эндогенные вазодилататорные вещества, вследствие чего в сосудистой зоне повреждения появляется склонность к возникновению спазма, в частности, коронарных артерий. Это обстоятельство подтверждает применение противоишемических средств, в механизме действия которых существенную роль играет ингибирование процессов ПОЛ. Уникальность препарата Мексикор® заключается не только в блокировке процессов ПОЛ, но и в снижении общего количества уровня липидов в крови больных с ИБС, о чем свидетельствуют проведённые клинические испытания.

В исследование было включено 20 больных в возрасте от 40 до 65 лет со стабильной стенокардией I, II и III ФК, у которых на стандартной гиполипидемической диете в течение 4 недель не удалось снизить уровень общего холестерина ниже 6,5 ммоль/л. Началу терапии предшествовал приём плацебо в течение 1 месяца. Мексикор® назначался по 1 капсуле (100 мг) 3 раза в день на фоне адекватной антиангинальной терапии: нитросорбид (20 мг 3 раза в день) и обзидан (40 мг 3 раза в день). Курс терапии составил 60 дней. Исследовался биохимический анализ крови, который наряду с общеклиническими параметрами включал тесты, характеризующие состояние липидного обмена (ХС-общий, ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП, триглицериды (ТГ)), а также анализ процессов ПОЛ, основанный на определении малонового диальдегида (МДА). Полученные результаты (таблица 3) свидетельствуют о благоприятном воздействии Мексикора® на липидный профиль больных. Так, исходный уровень общего холестерина до начала лечения составлял $7,79 \pm 0,09$ ммоль/л, через 1 месяц его содержание снизилось на 13,9%.

Таблица 3

Влияние комплексной терапии Мексикором[®] на липидный состав и содержание продуктов ПОЛ в сыворотке крови больных ИБС с первичной гиперлипидемией (M±m)

Показатель	До лечения	1 мес терапии	2 мес терапии
Общий холестерин (ОХС), ммоль/л	7,96±0,13	6,94±0,11	5,94±0,02
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,14±0,01	1,43±0,02	1,48±0,02
ХС-ЛПНП, ммоль/л	6,14±0,14	5,02±0,13	4,03±0,03
Триглицериды, ммоль/л	2,40±0,06	2,17±0,04	2,08±0,04
МДА, нмоль/л	9,28±0,12	8,46±0,13	7,45±0,20

В последующем, спустя 2 месяца терапии, этот показатель снизился на 24,8%, достигнув нормальной величины. На 32% снизился уровень ХС-ЛПНП. Аналогичные изменения выявлены в отношении ТГ к концу 2-го месяца терапии: содержание этой фракции липидов снизилось на 14%. Отмечено положительное влияние Мексикора[®] на уровень ХС-ЛПВП. Холестериновый индекс атерогенности снизился в 1,7 раза.

Исходное состояние процессов ПОЛ у больных ИБС характеризовалось выраженным повышением уровня МДА. На фоне лечения Мексикором[®] этот показатель снизился к концу 2-го месяца терапии на 20,6%.

В другом клиническом исследовании обследовано 50 больных мужчин в возрасте 45-70 лет, страдающих хронической ИБС и постинфарктным (более 6 месяцев) кардиосклерозом с симптомами хронической сердечной недостаточности II – III ФК по NYHA, не получающих антиоксиданты, предуктал, медикаменты, влияющие на метаболизм миокардиоцитов. Больные были разделены на две группы — основную и контрольную по 25 пациентов в каждой. В первые две недели после включения в исследование лечение осуществлялось в стационарных условиях, далее амбулаторно в течение двух месяцев с проведением обследования до назначения препарата, через 2 недели, 2 и 4 месяца от начала лечения. Все больные получали традиционную антиангинальную терапию с учетом индивидуальной эффективности. Пациенты основной группы получали Мексикор[®] по 1 капсуле (100 мг) 3 раза в сутки в течение двух месяцев, пациенты группы контроля — плацебо.

При анализе результатов исследования липидного профиля крови у пациентов основной группы наблюдалось снижение уровня холестерина в крови в среднем на 7,8% , липопротеинов низкой плотности на - 8,4%, ТГ на 38,3%. Достоверно уменьшился индекс атерогенности плазмы крови (таблица 4).

Таблица 4

Изменения липидного обмена у больных основной группы на фоне лечения Мексикором® (M±m)

Показатель	До лечения (n=25)	После лечения (n=25)
Общий холестерин (ОХС), ммоль/л	7,53±1,05	7,13±1,02
ХС-ЛПВП, ммоль/л	0,83±0,21	1,17±1,12*
ХС-ЛПНП, ммоль/л	4,21±0,15	4,01±1,06
ХС-ЛПОНП, ммоль/л	1,23±0,32	1,12±0,01
Триглицериды, ммоль/л	4,04±0,21	2,49±0,23*
(ОХС - ХС-ЛПВП)/ХС-ЛПВП	7,87±0,44	5,61±0,74*

* - достоверное ($p \leq 0,05$) различие показателей до и после лечения

Показатели липидного профиля крови в контрольной группе оставались такими же, как и до начала лечения.

Таким образом применение препарата Мексикор® в комплексной терапии ИБС оказывает умеренное липидокорректирующее действие, основным проявлением которого является снижение уровня общего холестерина, ЛПНП и триглицеридов в крови.

4. Применение препарата Мексикор® при хронической сердечной недостаточности.

Эффективность Мексикора® была подтверждена в исследовании у 100 пациентов с ХСН ишемического генеза. Все пациенты (80 мужчин и 20 женщин в состоянии менопаузы) в возрасте от 46 до 60 лет с ИБС, ХСН ПА ст., II-III ФК (соответственно 61 и 39 человек) были рандомизированы на 2 равные группы. Все пациенты не менее 4 месяцев до включения в исследование и на протяжении всего исследования получали терапию ингибитором ангиотензин-превращающего фермента (эналаприлом 5-20 мг/сут), β_1 -адреноблокатором (метопрололом 25-100 мг/сут), диуретиком (фуросемидом 40-80 мг/нед), дезагрегантом (Тромбо АСС 100), при недостаточной эффективности β_1 -блокаторов как антиангинальных средств, лечение дополнялось пролонгированными нитратами (изосорбид-мононитратом 20-40 мг/сут).

В каждой из групп выделено две подгруппы, в зависимости от типа диастолической дисфункции ДД – I тип и II тип ДД (Рисунок 2).

Рисунок 2.

Критерии типов диастолической дисфункции ЛЖ.



Пациентам 1-й группы указанная традиционная терапия была дополнена Мексикором[®] (300 мг/сут в течение 2-х месяцев), после чего кардиоцитопротектор отменяли, и пациенты получали только базисную терапию.

Оценку эффективности терапии проводили с учетом толерантности к физической нагрузке, параметров систолической и диастолической функций миокарда ЛЖ, содержания липопероксидов и концентрации мозгового пронатрийуретического пептида (Nt-proBNP) в крови пациентов.

Толерантность к физической нагрузке оценивали по результатам теста с 6-ти минутной ходьбой (**ТШХ**) с учетом пройденной пациентом дистанции, скорости ходьбы, выполненной работы, мощности выполненной нагрузки.

Определяли переносимость изометрической (ИН) и динамической (ДН) физических нагрузок.

Оценку диастолической функции левого желудочка (**ДФ ЛЖ**) проводили методом доплер-эхокардиографии с помощью ультразвукового сканера «Sonos-500 HP» с использованием датчика с частотой 5 МГц по показателям трансмитрального потока: Сократительную функцию миокарда ЛЖ оценивали методом эхокардиографии с определением конечных систолического и диастолического размеров и объемов ЛЖ, фракции выброса ЛЖ (ФВ).

Результаты исходных тестов показали наличие I типа диастолической дисфункции (ДД) у 63 пациентов, II типа ДД – у 37 пациентов.

Включение в традиционную терапию Мексикора[®] повышало толерантность к физической нагрузке у пациентов с ХСН, что подтверждалось достоверным приростом параметров ТШХ. У пациентов с I типом ДД прирост параметров ТШХ, характеризующих толерантность к физической нагрузке, был достоверно

большим ($p < 0,05$, по критерию χ^2), чем у пациентов со II типом ДД. Так, к концу 2-го месяца лечения у пациентов с ХСН с I типом ДД наблюдалось достоверное увеличение пройденного пути, скорости ходьбы, развиваемой мощности и объема выполненной работы (соответственно, на 17,8%, 17,3%, 18,5%, 18,2%). У пациентов с ХСН со II типом ДД прирост указанных параметров составил лишь 11,8%, 12,2%, 12,9%, 13,1%, соответственно ($p < 0,05$).

Уже через месяц кардиоцитопротективной терапии большинство показателей ДФ ЛЖ у пациентов с ХСН с I типом ДД улучшилось. По ряду параметров достигнутый эффект сохранялся на протяжении 2-х месяцев после отмены Мексикора[®] ($p < 0,05$). Через 2 месяца терапии Мексикором[®] отмечено увеличение ФВ ЛЖ ($p < 0,05$), что свидетельствует о благоприятном воздействии терапии на показатели внутрисердечной гемодинамики в покое. В группе сравнения за период наблюдения изменений параметров трансмитрального потока не наблюдалось.

Таким образом, применение Мексикора[®] у пациентов с I типом ДД инициировало изменения параметров внутрисердечной гемодинамики в сторону нормальных значений. При II типе ДД Мексикор[®] способствовал изменениям внутрисердечной гемодинамики в направлении I типа. Такое разнонаправленное изменение параметров трансмитрального потока ЛЖ было обусловлено естественными адаптивными механизмами внутрисердечной гемодинамики, и в обоих случаях являлось позитивным.

До лечения Мексикором[®] применение нагрузочных проб у пациентов с ХСН с I типом ДД приводило к дальнейшему ухудшению систоло-диастолической функции. Изменения параметров трансмитрального потока сохранялись на достигнутом уровне и в период восстановления. Сохранение выраженной ДД ЛЖ через 3 минуты после проведения пробы свидетельствовало о снижении скорости восстановления ДФ ЛЖ и ухудшении его адаптивных возможностей.

Включение Мексикора[®] в лечение ХСН привело к позитивным изменениям параметров трансмитрального потока в ответ как на изометрическую нагрузку (ИН), так и на динамическую нагрузку (ДН). Так, у пациентов с ХСН с I типом, к концу двухмесячного курса кардиоцитопротективной терапии, ИН приводила к достоверному уменьшению времени изоволюмической релаксации ЛЖ (IVRT), уровня конечного диастолического давления (KDD), увеличению отношения Е/А в одинаковой степени как за счет возрастания пика Е, так и снижения пика А, увеличению фракции выброса (ФВ). Через 3 минуты отдыха позитивные изменения параметров трансмитрального потока сохранялись на достигнутом уровне, что свидетельствовало о возрастании резервных возможностей миокарда ЛЖ. Положительная реакция на физическую нагрузку сохранялась на протяжении 2-х месяцев после отмены Мексикора[®].

Изменения показателей ДФ ЛЖ у пациентов с I типом ДД в случае применения ИН, по сравнению с ДН, были более выраженными. Так, в исследуемых группах на момент включения в исследование уменьшение отношения Е/А на фоне ИН в среднем составило 18,5%, на фоне ДН – 9,6% ($p < 0,05$), значение IVRT достоверно возросло только при применении ИН и составило 13,2% ($p < 0,05$), то есть ИН сопровождалась большим угнетением ДФ ЛЖ. Однако к концу лечения в основной группе этот вид нагрузки приводил к достоверно большему снижению

KDD и повышению ФВ ($p < 0,05$). В группе сравнения за период наблюдения достоверных сдвигов параметров диастолического наполнения и ФВ, как в покое, так и при нагрузке не наблюдалось.

До лечения применение нагрузочных проб у пациентов с ХСН со II типом диастолической дисфункции также приводило к ухудшению систолодиастолической функции левого желудочка. Большинство параметров через 3 минуты отдыха исходных значений не достигали.

В результате терапии Мексикором[®] у пациентов с ХСН со II типом ДД направленность и характер изменений параметров систолодиастолической функций при ИН, не отличались от изменений, полученных до включения в терапию Мексикора[®]. Однако под влиянием терапии Мексикором[®] отмечалось достоверно большее снижение отношения Е/А (за счет повышения значения пика А) менее выраженное повышение уровня KDD, а уменьшение величин IVRT, DT_E и ФВ в ответ на нагрузку также была не такой значительной.

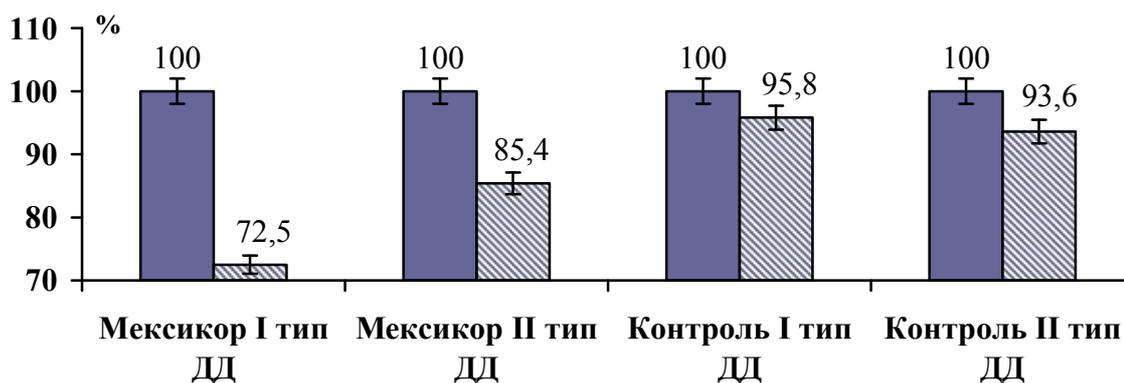
Исходно в крови пациентов с ХСН было выявлено высокое содержание N-терминального прогормона мозгового натрийуретического пептида (Nt-proBNP) (при I типе ДД: $574,8 \pm 29,7$ фмоль/мл, при II типе ДД: $893,4 \pm 51,2$ фмоль/мл) что свидетельствовало о наличии достаточно устойчивой ХСН.

Мозговой пронатрийуретический пептид в норме синтезируется в предсердиях, но с развитием дисфункции ЛЖ начинает генерироваться желудочками сердца. Nt-proBNP является на сегодняшний день основным общепризнанным и единственным количественным биохимическим маркером выраженности ХСН. Стимулом к высвобождению этого пептида является растяжение предсердий и повышение трансмурального предсердного давления.

Дополнение традиционной терапии ХСН Мексикором[®] способствовало снижению концентрации NT-proBNP в плазме как у пациентов как с I типом, так и со II типом ДД. Так, через 2 месяца терапии Мексикором[®] в плазме пациентов с ХСН с I и II типом ДД было отмечено снижение концентрации NT-proBNP соответственно на 27,5% и 14,6% ($p < 0,05$, рисунок 3). В группе сравнения за период исследования уровень NT-proBNP достоверно не изменялся ($p < 0,05$).

Рисунок 3.

Концентрация NT-proBNP в плазме крови пациентов с ХСН с I и II типом ДД на фоне кардиоцитопротективной терапии.



В исследованиях, проведенных у пациентов с ХСН до лечения, установлено наличие обратной корреляционной взаимосвязи между уровнем Nt-proBNP и ФВ ЛЖ ($r=-0,61$, $p<0,02$), пиком E ($r=-0,69$, $p<0,02$) и уровнем KDD ЛЖ ($r=0,64$, $p<0,05$). Менее значимая корреляционная взаимосвязь отмечалась между параметрами ТШХ (S) и уровнем Nt-proBNP ($r=0,52$, $p<0,05$). Обнаружена высокая корреляционная связь между содержанием в крови Nt-proBNP и параметрами внутрисердечной гемодинамики в результате проб с ИН и ДН. Взаимосвязь степени изменения параметров внутрисердечной гемодинамики в ответ на физическую нагрузку с концентрацией Nt-proBNP более выражена при ИН. Установлено наличие более высокой степени корреляционной связи между изменениями параметров ТШХ и динамикой значения E/A через 1 и 3 минуты после ИН на фоне терапии Мексикором[®] (для I типа соответственно: $r=0,76\pm 0,02$, $r=0,81\pm 0,03$ ($p<0,05$), для II типа соответственно: $r=-0,75\pm 0,02$, $r=-0,81\pm 0,03$, $p<0,05$). Учитывая высокую информативность уровня Nt-proBNP в отношении степени выраженности ХСН, приведенные выше результаты позволяют комплексно подтвердить эффективность применения Мексикора[®] у пациентов с ХСН, а также обосновать выбор пробы с ИН как одного из доступных и значимых методов оценки эффективности проводимой терапии.

Таким образом

- Мексикор[®] улучшает клиническое течение ХСН у пациентов с ИБС, увеличивая их физическую толерантность;
- Включение Мексикора[®] в комплексную терапию пациентов с ИБС с ХСН приводит к улучшению внутрисердечной гемодинамики и диастолической функции левого желудочка, как в состоянии покоя, так и в ответ на физическую нагрузку, повышая адаптацию левого желудочка к физической нагрузке.
- Улучшение сердечной деятельности сопровождается снижением в крови концентрации мозгового пронатрийуретического пептида (Nt-proBNP).
- Терапия Мексикором[®] приводит к разнонаправленным сдвигам параметров внутрисердечной гемодинамики в зависимости от типов ДД (I и

II) при ХСН, но в обоих случаях изменения носят позитивный характер и свидетельствуют об улучшении функциональных способностей миокарда.

Рекомендуемая схема применения препарата Мексикор®

Патология	Ампулы 100 мг — 2 мл	Капсулы 100 мг
Хроническая сердечная недостаточность		Внутрь, по 1 капсуле (100 мг) 3 раза в день в течение 2 месяцев

5. Применение кардиоцитопротектора Мексикор® в терапии желудочковых нарушений ритма у пациентов с ИБС

Нарушения сердечного ритма и проводимости, являющиеся частым и достаточно грозным осложнением ишемической болезни сердца, значительно отягощают течение заболевания и его прогноз. Несмотря на внедрение в клиническую практику новых антиаритмических препаратов в лечении аритмий за последние 10 лет не произошло существенных качественных изменений. Это во многом связано с тем, что антиаритмическая терапия носит симптоматический характер и не воздействует на причинный фактор.

Нарушения сердечного ритма у пациентов с ИБС обусловлены возникновением очагов возбуждения в зонах как хронической, так и острой ишемии вследствие нарушений метаболизма кардиомиоцитов. В связи с этим, совершенно очевидно, что использование препаратов, действие которых направлено на улучшение энергетического обмена и восстановление метаболизма кардиомиоцитов, может привести к нормализации электрофизиологических функций миокарда. В этой связи применение средств, улучшающих энергетический обмен, в частности Мексикора® представляется оправданным.

Эффективность Мексикора® была подтверждена в клинических исследованиях. В сравнительном исследовании эффективности Мексикора® у пациентов с ИБС, прогрессирующей стенокардией приняло участие 60 пациентов, которые были рандомизированы на 3 равные группы. Все включенные в исследование пациенты получали традиционную антиангинальную, антикоагулянтную и дезагрегантную терапию. Пациенты первой группы получали дополнительно Мексикор® 600 мг/сутки в течение 5 дней, второй группы – Неотон (препарат, улучшающий метаболизм миокарда и мышечной ткани) 4-6 г/сутки в течение 7 дней, третья группа была контрольной. Было показано, что Мексикор® значительно уменьшал частоту желудочковых нарушений ритма в первую неделю терапии (таблица 3). При этом препарат сравнения Неотон не оказывал достоверного антиаритмического действия в этот период.

Таблица 5.

Характер и частота нарушений ритма у пациентов с нестабильной стенокардией при различных вариантах сочетанной терапии, (M±m).

	Препарат	Срок наблюдения (сутки)		
		1	5	10
Желудочковые экстрасистолы, п	Контроль	290,0±131,3	217,7±105,0	157,0±75,7*
	Мексикор®	865,5±380,0	181,5±83,3*	63,6±28,3*
	Неотон	402,8±170,6	290,4±160,2	222,3±123,9*
Наджелудочковые экстрасистолы, п	Контроль	93,0±33,9	64,3±21,5	48,6±14,8
	Мексикор®	150,4±95,2	98,9±48,2	28,6±15,4*
	Неотон	122,1±43,0	75,2±12,9	56,2±9,7*
Отношение ЖЭ/НЖЭ	Контроль	3,1	3,4	3,2
	Мексикор®	5,7	1,8*	2,3
	Неотон	3,3	3,9	4,0

Примечание: * - $p < 0,05$ в сравнении с исходными данными.

Еще в одном исследовании, проведенном у 20 пациентов с ИБС, стабильной стенокардией напряжения II-III функциональных классов и получавших традиционную антиангинальную терапию нитратами и бета-адреноблокаторами была выполнена велоэргометрическая проба с целью уточнения функционального класса стенокардии. Во время проведения пробы у всех 20 пациентов (100%) отмечалось появление и/или нарастание желудочковой эктопической активности (появление аномальных очагов возбуждения в миокарде), являвшейся главным критерием для прекращения нагрузочной пробы. При этом одиночные желудочковые экстрасистолы (ЖЭ) наблюдались у всех 20 пациентов, полиморфные ЖЭ – у 4 пациентов, парные ЖЭ - у 14 пациентов, желудочковая тахикардия (ЖТ) - у 9 пациентов. После 2 месяцев лечения Мексикором® в дозе 300 мг/сутки появление и/или нарастание ЖА как критерий для прекращения велоэргометрической пробы было отмечено у 2-х пациентов (10%), полиморфные ЖЭ – у 4 пациентов, парные ЖЭ остались у 1 пациента, ЖТ - у 3 пациентов (таблица 4). Приведенные данные свидетельствуют о высокой антиаритмической активности Мексикора® в отношении ЖЭ нагрузочного ишемического генеза.

Таблица 6.

Абсолютное число аритмических эпизодов у пациентов с хронической ИБС при велоэргометрическом тесте на фоне 2-х месячной терапии Мексикором®

	Виды аритмий			
	Единичные желудочковые экстрасистолы	полиморфные ЖЭ	парные ЖЭ	желудочковая тахикардия
До лечения	20	4	14	9
После лечения	2*	4	1*	3*

Примечание: * - достоверность различий ($p < 0,05$) до и после лечения.

Другое исследование было проведено у 72 пациентов, страдающих ИБС, в возрасте от 39 до 65 лет. Пациенты были разделены на 4 группы в зависимости от тяжести основного заболевания:

- 1 группа - 20 пациентов: ИБС, стабильная стенокардия напряжения II ФК.
- 2 группа - 20 пациентов: ИБС, стабильная стенокардия напряжения III-IV ФК.
- 3 группа - 20 пациентов: ИБС, стабильная стенокардия напряжения II-III ФК, постинфарктный кардиосклероз.
- 4 группа - 12 пациентов: ИБС, стабильная стенокардия II-III ФК, постинфарктный кардиосклероз, постинфарктная аневризма.

Критерием включения в исследование было наличие частой одиночной, парной, групповой желудочковой экстрасистолии ишемического генеза, а также пароксизмов неустойчивой желудочковой тахикардии.

После включения в исследование всем пациентам назначалась базовая терапия, включавшая метопролол в дозе 200 мг/сут, пролонгированные нитраты, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (доза подбиралась индивидуально), Тромбо АСС 100 мг/сут. Через 1 месяц базовая терапия дополнялась Мексикором[®] (300 мг/сут) в течение 1 месяца. В последующий месяц Мексикор[®] отменялся и продолжалась базовая терапия.

Оценка эктопической активности миокарда, а также показателей вариабельности сердечного ритма на фоне лечения проводилась ежемесячно с момента включения в исследование с помощью суточного мониторирования ЭКГ. При этом проводилась оценка аритмической активности за сутки, а также за дневной период, первую и вторую половины ночи.

В результате применения базовой терапии в течение первого месяца лечения было отмечено снижение частоты ЖЭ в дневной период во всех исследуемых группах. В 1 группе частота одиночных ЖЭ снизилась на 76%, во 2 - на 59%, в 3 группе - на 51%. Таким образом, эффективность базовой терапии была наилучшей у пациентов с менее тяжелым течением основного заболевания.

Частота парной ЖЭ через месяц от начала применения базовой терапии в 1 группе уменьшилась на 67%, во 2 группе - на 74%, в 3 групп – на 57%.

Частота групповой ЖЭ через месяц от начала стандартной терапии снизилась в 1 группе на 70%, во 2 группе - на 60%, в 3 группе - на 57%.

Пароксизмы неустойчивой ЖТ имели место только во 2 и 3 группах. После одного месяца базовой терапии отмечено уменьшение частоты пароксизмов ЖТ во 2 группе на 65%, в 3 группе - на 72%.

В 4 группе под влиянием бета-адреноблокаторов частота аритмических эпизодов также снижалась, но менее значительно, чем в остальных группах.

Включение в комплексную терапию препарата Мексикор[®] привело к существенному снижению аритмической активности. Как следует из диаграмм (рисунки 4, 5, 6) наибольший антиаритмический эффект Мексикора[®] наблюдался у пациентов с более тяжелым функциональным классом стенокардии, постинфарктным кардиосклерозом и аневризмой сердца. При этом в большей степени Мексикор[®] подавлял активность парных и групповых ЖЭ. У пациентов со II ФК сте-

нокардии без постинфарктного кардиосклероза эффективность Мексикора® была ниже. Так через месяц комбинированной терапии метопрололом и Мексикором® отмечалось усиление антиаритмического эффекта β-адреноблокатора.

В 1 группе частота одиночных ЖЭ уменьшилась на 83% от исходных данных, во 2 группе - на 86%, в 3 группе - на 82%.

Частота парных ЖЭ через месяц лечения Мексикором® снизилась в 1 группе на 70%, во 2 - на 97%, в 3 группе - на 91%.

Групповая ЖЭ в результате терапии метопрололом и Мексикором® в 1 и 3 группах была купирована, во 2 группе число эпизодов сократилось на 96%.

Пароксизмы неустойчивой ЖТ на фоне терапии Мексикором® были купированы полностью.

При оценке влияния Мексикора® на частоту возникновения аритмий в зависимости от времени суток оказалось, что наибольший эффект препарат оказывал в ночное время; в особенности на аритмии, возникающие во вторую половину ночи. При этом парные и групповые экстрасистолы в ночной период у лиц со II ФК стенокардии исчезли полностью.

Обращает внимание, что через месяц после отмены Мексикора® на фоне продолжающейся терапии β-адреноблокатором во всех группах сохранялся эффект последствия Мексикора® в отношении антиаритмической активности.

Рисунок 4.

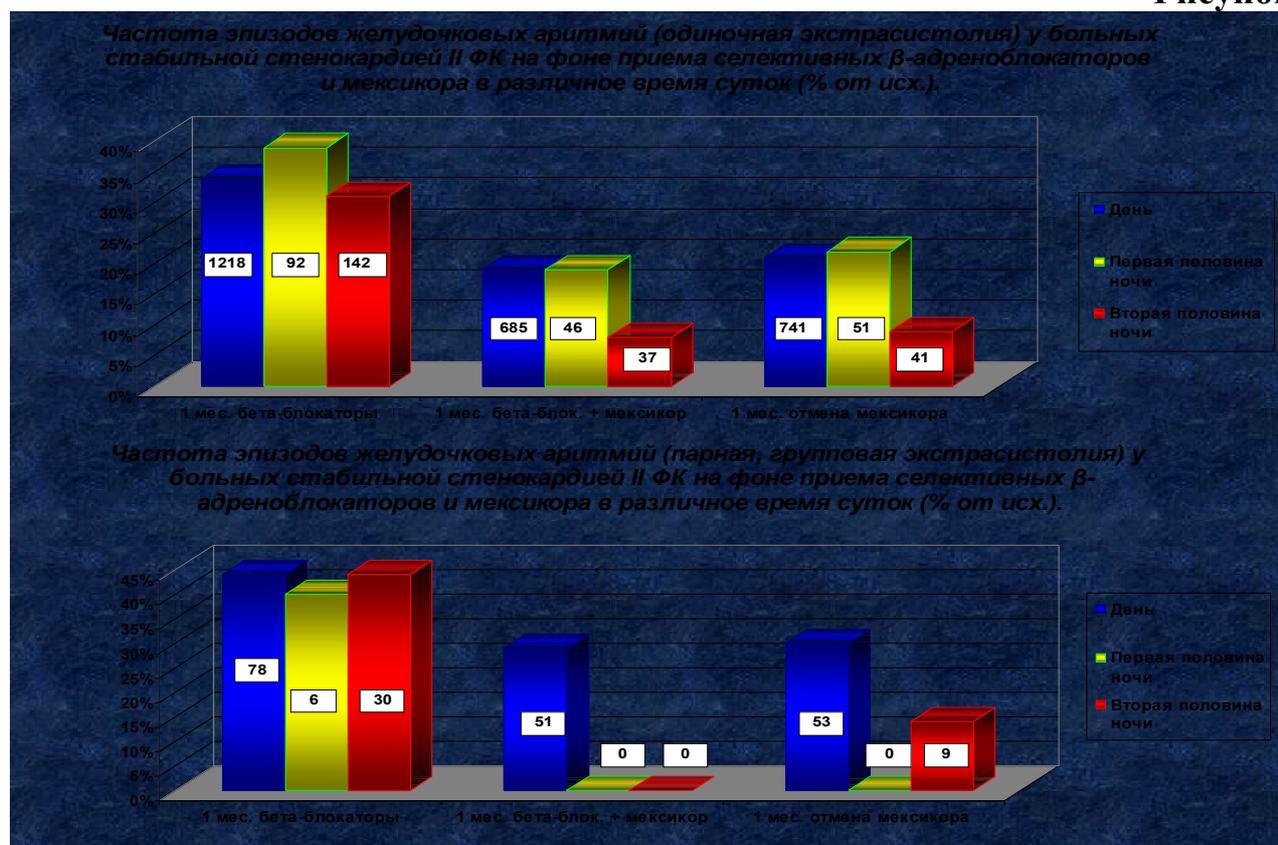


Рисунок 5.

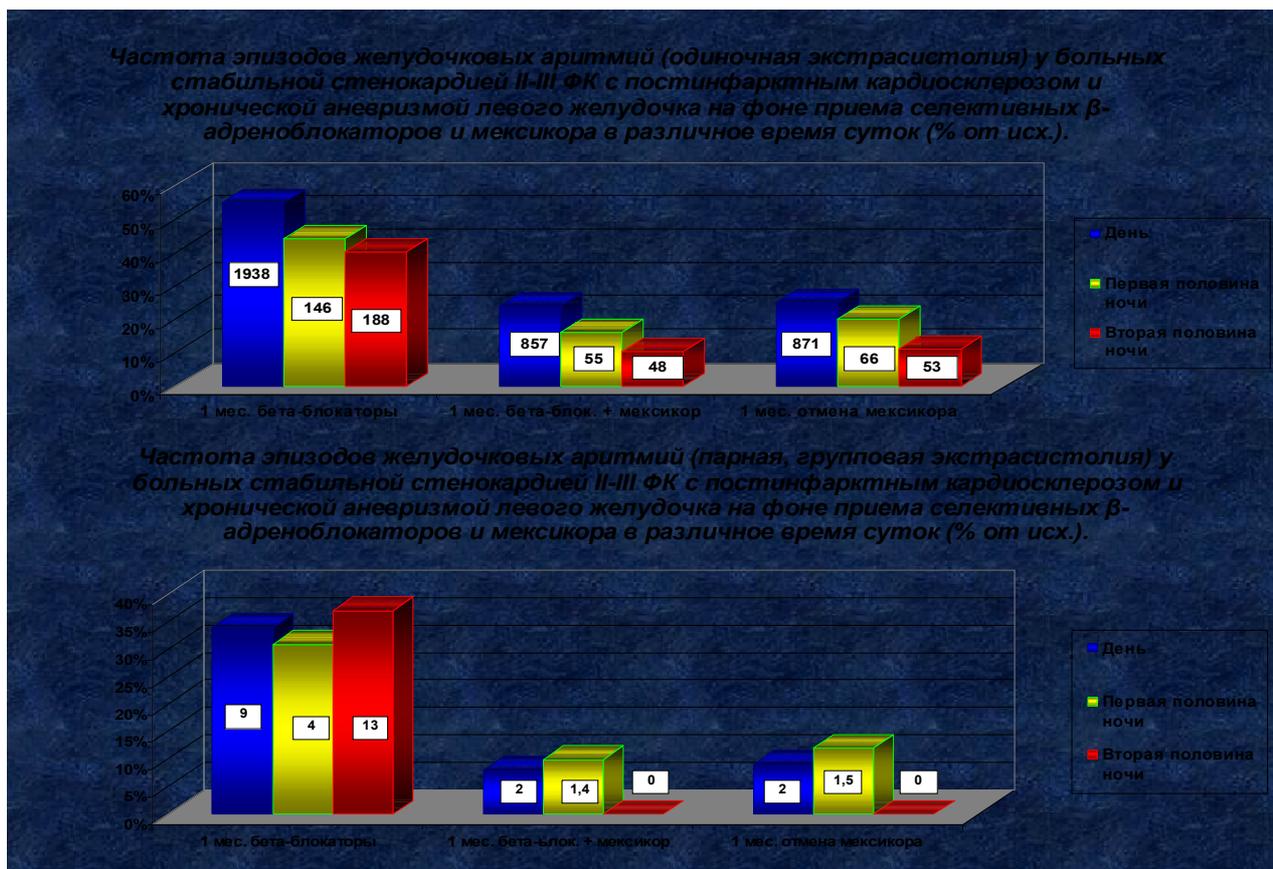
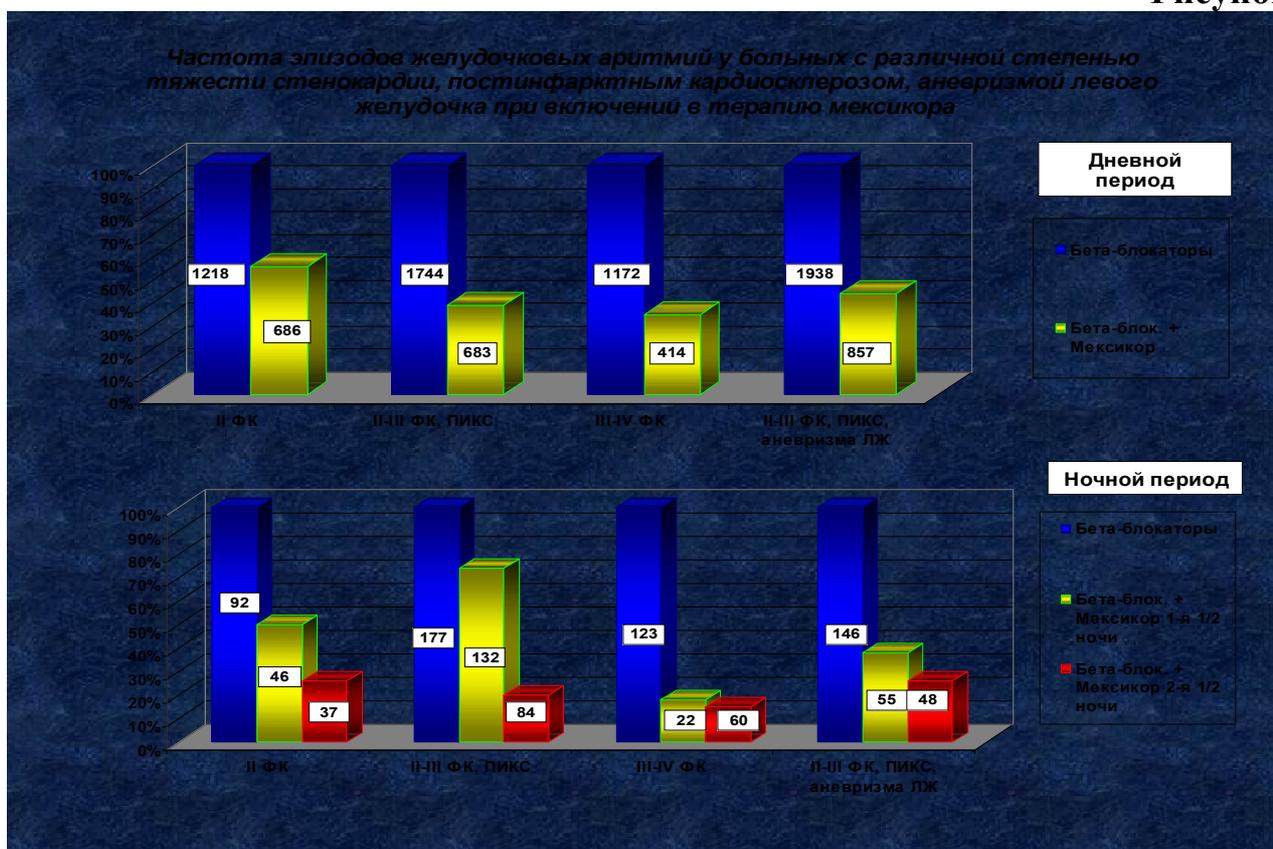


Рисунок 6.



В настоящее время определение variability сердечного ритма признано наиболее информативным неинвазивным методом количественной оценки веге-

тативной регуляции сердечного ритма. Считается, что снижение показателей ВСР свидетельствует о нарушении вегетативного контроля сердечной деятельности и неблагоприятно для прогноза. Показатели вариабельности сердечного ритма до включения пациентов в исследование отличались крайне низкими значениями. Месяц стандартной терапии приводил к увеличению значения показателей ВСР во всех группах, еще более значительное их повышение отмечалось на фоне сочетанной терапии метопрололом и Мексикором[®]. Через месяц после отмены Мексикора[®] показатели ВСР достоверно не изменились.

Таким образом:

Применение кардиоцитопротектора Мексикор[®] в дополнение к традиционной терапии желудочковых нарушений ритма у пациентов с ИБС усиливает антиаритмическую эффективность селективных β -адреноблокаторов, уменьшая частоту и продолжительность эпизодов желудочковых нарушений ритма, преимущественно в ночное время.

Терапия Мексикором[®] приводит к стабилизации вариабельности сердечного ритма, что снижает вероятность возникновения аритмических эпизодов и повышает эффективность антиаритмических средств.

Применение Мексикора[®] на фоне антиангинальной терапии существенно уменьшает частоту желудочковых аритмий, инициированных физической нагрузкой.

Применение Мексикора[®] при острой коронарной патологии позволяет значительно сократить число эпизодов желудочковых аритмий.

5. Использование препарата Мексикор[®] при лечении артериальной гипертонии.

Артериальная гипертензия и ее осложнения являются одной из ведущих причин заболеваемости, утраты трудоспособности и смертности населения в Российской Федерации, что обусловлено как широкой распространенностью заболевания, так и недостаточно неэффективной коррекцией повышенного артериального давления (АД). Несмотря на большой арсенал современных гипотензивных средств, проблема лечения артериальной гипертонии и вторичной профилактики по-прежнему остается актуальной. Одним из основных направлений клинических исследований в этой области является совершенствование методов гипотензивной терапии с учетом особенностей молекулярно-клеточных патогенетических механизмов развития болезни и фармакодинамики препаратов.

Повышение АД у пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) обычно сочетается с выраженной эндотелиальной дисфункцией, в результате чего нарушается образование сосудистых факторов гемостаза, чувствительность рецепторного аппарата эндотелия, синтез ряда вазоактивных веществ, в частности, оксида азота. Развивающийся при этом дисбаланс вазодилатирующих и вазопрессорных факторов усугубляет тяжесть артериальной гипертонии. Нарушение структурно-функциональной активности эндотелия способствует развитию ангиопатий и формированию атеросклеротических бляшек. Сформировавшаяся при артериальной гипертонии дисфункция эндотелия существенно снижает эффективность ги-

потензивных средств, реализующих свои фармакологические свойства через эндотелиальные механизмы регуляции сосудистого тонуса. Другим важным патогенетическим фактором, способствующим прогрессированию артериальной гипертензии, является усиление активности процессов свободнорадикального окисления в организме пациентов. Высокая концентрация пероксидов, образующихся в этом процессе, ускоряет распад оксида азота – вещества, ответственного за вазодилатацию.

На сегодняшний день с целью коррекции эндотелиальной дисфункции у пациентов с гипертонической болезнью широко применяются кардиоцитопротективные препараты. Механизм их действия включает в себя улучшение клеточного энергетического метаболизма и уменьшение содержания пероксидов в сосудистой стенке и крови. В основе оптимизации энергетического метаболизма лежит способность кардиоцитопротекторов стимулировать окисление глюкозы, как наиболее выгодный, с точки зрения экономии кислорода, путь генерации энергии. Одним из таких лекарственных средств является Мексикор[®] (2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат). В отличие от других кардиоцитопротекторов, Мексикор[®] не влияет на липидный баланс клетки и обладает умеренными антиоксидантными свойствами, что позволяет использовать препарат для улучшения энергетического метаболизма клеток эндотелия и коррекции последствий гипоксии.

Учитывая эти особенности механизма действия, логично ожидать дополнительных преимуществ от комбинации Мексикора[®] с традиционными гипотензивными средствами у пациентов с гипертонической болезнью.

Применение Мексикора[®] при гипертонической болезни с кризовым течением

Возможность использования Мексикора[®] в комплексной терапии гипертонических кризов обусловлена способностью препарата уменьшать последствия окислительного стресса.

В настоящее время хорошо известно, что у пациентов с кризовым течением гипертонической болезни, расстройства регионарного кровообращения, в частности, мозгового и почечного, сохраняются в течение длительного периода времени после купирования криза. Развивающиеся при этом регионарные метаболические расстройства служат одной из причин повышенного артериального давления в посткризовый период. Вместе с тем, действие большинства гипотензивных средств, используемых для купирования криза и лечения пациента в посткризовый период, реализуется путем их воздействия на рецепторный аппарат эндотелия сосудов, функционирование которого в условиях окислительного стресса и регионарных метаболических расстройств нарушается. Таким образом, для повышения эффективности антигипертензивной терапии целесообразно назначение кардиоцитопротекторов, способных нормализовать функцию эндотелия сосудов.

Клиническая эффективность Мексикора[®] была изучена в открытом, сравнительном исследовании у 119 пациентов (57,0±1,1 лет), госпитализированных с гипертоническим кризом, ГБ 2-3 стадии. В исследование не включались

пациенты, у которых гипертонический криз осложнился острой коронарной патологией или нарушением мозгового кровообращения. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 7.

Таблица 7.

Клиническая характеристика пациентов с гипертоническими кризами

Параметры	Основная группа (n=42)		Контрольная группа (n=77)	
	10 сут.	40-50 сут.	10 сут.	40-50 сут.
Возраст (лет)	56,8 ± 1,4		57,1 ± 1,2	
Осложненные ГК	15 (35,7%)		28 (36,4%)	
Пациенты с ИБС	22 (52,4%)		40 (51,9%)	
Длительность ГБ (лет)	11,9 ± 1,3		12,4 ± 1,2	
АД сист (мм рт.ст.)	205 ± 29		203 ± 25	
АД диаст (мм рт.ст.)	112 ± 18		111 ± 16	

Купирование гипертонического криза в основной и контрольной группах проводилось внутривенным введением эналаприла в дозе 1,25 мг (соответственно в 61,2% и 59,2% случаев), либо клофелином в дозе 1 мкг (в 38,8% и 40,8% случаев). В качестве поддерживающей антигипертензивной терапии использовали: атенолол 25-100 мг/сутки, эналаприл 10-20 мг/сутки, гипотиазид 25-50 мг/сут. Терапия пациентов основной группы дополнялась Мексикором[®] (300 мг/сут) внутривенно капельно ежедневно в течение 7 дней, с последующим переходом на прием капсулированной формы (300 мг/сут) в течение 40 дней.

Состояние пациентов и эффективность терапии оценивали при поступлении в стационар, на 10 сутки и 40-50 сутки лечения (в амбулаторных условиях). Всем пациентам трижды проводилось суточное мониторирование АД и ЭКГ; кроме того, 49 пациентов (25 из основной группы и 24 из контрольной) в период с 30-х по 40-ые сутки от начала лечения самостоятельно проводили мониторирование АД по стандартной схеме (4 раза в день) с еженедельным врачебным контролем его результатов.

Критериями нормализации АД считались (таблица 8):

1. При разовом измерении АД <140 и 90 мм рт.ст.;
2. По данным суточного мониторирования:
 - на госпитальном этапе - среднесуточное АД < 135 и 85 мм рт.ст.;
 - на амбулаторном этапе – среднесуточное АД <135 и 80 мм рт.ст.;
3. По результатам самостоятельного мониторирования – в течение недели среднее АД < 135 и 85 мм рт.ст.

Таблица 8.

Эффективность лечения на госпитальном и амбулаторном этапах у пациентов основной и контрольной групп, (%).

Параметры	Основная группа		Контрольная группа	
	10 сут.	40-50 сут.	10 сут.	40-50 сут.

Нормализация АД	76,1	83,3	68,8	76,6
Отсутствие повторных ГК, госпитализаций	–	95,2*	–	90,9
Нормализация суточного профиля АД	64,3*	73,8	50,6	66,2
Нормализация вариабельности ритма сердца	78,5*	83,3	61,0	76,7

Примечание: * - достоверно ($p < 0,05$), по сравнению с контрольной группой

Результаты исследования показали, что средний срок полного купирования жалоб пациентов и нормализации АД был достоверно короче ($p < 0,05$) в основной группе ($2,6 \pm 0,2$ сут.), по сравнению с контрольной ($3,7 \pm 0,1$ сут.). В основной группе достоверно чаще ($p < 0,05$) отмечена нормализация суточного профиля АД, вариабельности ритма сердца и уменьшение частоты эпизодов снижения суточного индекса АД до величины менее 10% (non-dipping) (рисунок 7).

Рисунок 7.



В течение первых 30 суток лечения в основной группе достоверно реже - 4,8% по сравнению с контрольной группой – 9,1% отмечались рецидивы гипертонического криза.

Применение Мексикора® в комплексной терапии артериальной гипертонии.

Артериальная гипертония, как правило, сочетается с выраженной эндотелиальной дисфункцией. Развивающийся при этом дисбаланс вазодилатирующих и вазопрессорных систем усугубляет тяжесть артериальной гипертонии, существ-

венно снижает эффективность гипотензивных средств, реализующих свою фармакологическую активность через эндотелиальные механизмы регуляции сосудистого тонуса.

Эффективность Мексикора[®] была изучена в открытом, сравнительном рандомизированном исследовании у 40 пациентов с артериальной гипертензией II ст. тяжести, осложненной гипертрофией миокарда левого желудочка и ангиопатией сетчатки. Пациенты в возрасте $48,7 \pm 2,5$ лет, не получавшие систематического лечения до включения в исследование были рандомизированы на 2 равных группы. Обе группы при включении в исследование начинали прием эналаприла (20-30 мг/сут) в течение 1-го месяца, терапия основной группы дополнялась приемом препарата Мексикор[®], капсулы (0,3 г/сут). Эффективность проводимой терапии определяли путем суточного мониторинга АД, проведением пробы с реактивной гиперемией и сонографической регистрацией (при 7,5 МГц) параметров, характеризующих эндотелийзависимую вазодилатацию плечевой артерии с целью оценки выраженности эндотелиальной дисфункции.

Результаты исследования показали, что комбинации эналаприла с Мексикором[®] оказывала более существенное гипотензивное действие, чем монотерапия эналаприлом. К 10 суткам в основной группе среднесуточное САД и ДАД снижалось на 15,6% и 17,5% соответственно, а к 30 суткам – на 25,2% и 26,4%. В то время, как при монотерапии эналаприлом среднесуточные значения САД и ДАД снижались в меньшей степени: к 10 суткам - на 9,2% и 5,2% соответственно, к 30 суткам - на 16,6% и 11,3% ($p < 0,05$).

Различия в динамике суточного индекса площади САД и ДАД между основной и контрольной группой были еще более значимы. В итоге, применение Мексикора[®] в сочетании с эналаприлом ускоряло нормализацию уровня АД и его суточного профиля.

Применение комбинации Мексикора[®] с эналаприлом у пациентов с артериальной гипертензией приводило к существенно большему приросту диаметра плечевой артерии при пробе с реактивной гиперемией (таблица 10), что свидетельствовало о способности Мексикора[®] улучшать эндотелийзависимую вазодилатацию и восстанавливать функциональную активность эндотелия сосудов.

Таблица 10.

Прирост диаметра плечевой артерии в результате пробы с реактивной гиперемией ($M \pm m$, %).

Проводимая терапия	Сроки лечения		
	До лечения	10 сут.	30 сут.
Мексикор [®] + эналаприл	$5,2 \pm 0,4$	$10,9 \pm 0,8^{* \#}$	$13,4 \pm 1,3^{* \#}$
Эналаприл	$5,7 \pm 0,6$	$8,1 \pm 0,7^*$	$9,4 \pm 1,2^*$

* - $p < 0,05$, в сравнении с показателями до лечения

- $p < 0,05$, в сравнении с контрольной группой (терапия эналаприлом)

Таким образом, проведенные исследования препарата Мексикор[®] подтвердили его высокую эффективность при артериальной гипертензии в составе комбинированной терапии.

Рекомендуемая схема применения препарата Мексикор[®]

Патология	Ампулы 100 мг — 2 мл	Капсулы 100 мг
Гипертоническая болезнь. Гипертонический криз	По 200 мг в/в капельно 2 раза в день в течение 5 дней, далее капсулы	Внутрь, по 1 капсуле (100 мг) 3 раза в день в течение 2 месяцев

Заключение

Современное лечение кардиологической патологии давно не ограничивается только традиционными препаратами. Сейчас разговаривать о серьёзном лечении сердечно-сосудистых заболеваний без применения кардиоцитопротекторов уже не приходится. И в ряду лекарственных средств этой группы препарат Мексикор® с его уникальным и многогранным механизмом действия по праву занимает одно из первых мест.

ЛИТЕРАТУРА

1. Голиков А.П., Полумисков В.Ю., Бойцов С.А. Антиоксиданты в терапии острого инфаркта миокарда и гипертонического криза // ЦЭМПИНФОРМ. – 2002. - № 6(54). – С. 14-23.
2. Голиков А.П., Полумисков В.Ю., Михин В.П., Бойцов С.А., Лукьянов М.М., Давыдов Б.В., Руднев Д.В., Фролов А.А., Богословская Е.Н. Антиоксиданты–цитопротекторы в кардиологии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. -2004.-№6.-часть 2. С.66-74.
3. Голиков А.П., Бойцов С.А., Михин В.П., Полумисков В.Ю. Свободнорадикальное окисление и сердечно-сосудистая патология: коррекция антиоксидантами //Лечащий врач.-2003.-№4.-С.70-74.
4. Полумисков В.Ю., Голиков А.П., Михин В.П., Бойцов С.А., Лукьянов М.М., Давыдов Б.В., Руднев Д.В., Фролов А.А., Богословская Е.Н. Эффективность цитопротектора мексикора в неотложной кардиологии// Терапевтический архив.- 2004.-Т.76.-N4.- С.60-65.
5. Бойцов С.А., Фролов А.А., Полумисков В.Ю. Клиническое изучение противоишемического препарата Мексикор у больных с неосложненными формами инфаркта миокарда с зубцом Q //Клин. исследования лекарственных средств в России. -2004.-№2.-С.28-32.
6. Голиков А.П., Давыдов Б.В., Руднев Д.В., Клычникова Е.В., Быкова Н.С., Рябинин В.А., Полумисков В.Ю., Николаева Н.Ю., Голиков П.П. Влияние мексикора на окислительный стресс при остром инфаркте миокарда.// Кардиология. – 2005.-том 45, №7.-С.21-26.
7. Акимов А.Г., Полумисков В.Ю. Перспективы применения миокардиальных цитопротекторов в кардиологической практике // Terra medica nova. -2005. - №4(40) -С.6-9.

8. Полумисков В.Ю., Голиков А.П., Бойцов С.А., Михин В.П., Шляхто Е.В., Трешкур Т.В., Иоселиани Д.Г., Колединский А.Г., Балаболкин М.И., Лукьянов М.М., Руднев Д.В., Спасский А.А., Мексикор[®] - новый подход к терапии сердечно-сосудистых заболеваний // Агрокурорт (Научно-практический журнал).- 2006. -№2 (24). -С.20-32.
9. Спиропулос Н.А., Прасолова С.А., Городецкая Е.В. Исследование противоишемической активности препарата «Мексикор» у больных с нестабильной стенокардией // Медицинский совет.-2008.- № 1-2.-С.43-46.
10. Сернов Л.Н., Смирнов Л.Д., Шапошникова Г.И., Гуранова Н.Н. Клинико-экспериментальное исследование противоишемической и гиполипидемической активности мексикора // Клинические исследования лекарственных средств в России. 2004. - №1. - С.24 -28.
11. Лукьянова Л.Д. Метаболические эффекты 3-оксипиридина сукцината. Хим. фарм. Журнал 1990; 8: 8-11.
12. Голиков А.П., Лукьянов М.М., Полумисков В.Ю., Голиков П.П., Давыдов Б.В., Руднев Д.В. Новые возможности лечения и профилактики гипертонических кризов у больных с сочетанием гипертонической болезнью и ишемической болезни сердца // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2005.-№3.-часть 1. С.10-16.
13. Шляхто, Е.В. Метаболизм миокарда при ишемической болезни сердца: возможности метаболической коррекции / Е.В. Шляхто, Е.М. Нифонтов, Д.В. Рыжкова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2004. – №1. –С. 21-28.
14. Шляхто, Е.В. Метаболизм миокарда при хронической сердечной недостаточности и современные возможности метаболической терапии / Е.В. Шляхто, М.М. Галагудза, Е.М. Нифонтов // Сердечная недостаточность. – 2005. – №4. – С. 148-155.
15. Котляров А.А., Сернов Л.Н. Особенности комбинированного применения Мексикора с некоторыми антиаритмическими препаратами при острой окклюзии коронарной артерии в эксперименте. Российский кардиологический журнал. 2003.N5.-С 15-18.
16. Шляхто Е.В., Трешкур Т.В., Е.В.Пармон и соавт. Возможности метаболической терапии у больных ишемическими желудочковыми аритмиями. Вестник аритмологии.-2006.- N44.- С.5-11.
17. Котляров А.А., Аросланкина О.И. Влияние метаболической терапии мексикором на течение брадиаритмий // Медицинский совет.-2007.-N4.-С.71-75.
18. Задионченко, В.С. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертония: терапевтические возможности / В.С. Задионченко, Т.В. Адашева, А.П. Сандомирская // Рус. мед. журн. – 2002. – Т.10,№1. – С. 11-15.
19. Кобалава, Ж.Д. Артериальная гипертония в вопросах и ответах. Справочник практикующих врачей / Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская; под ред. В.С. Моисеева. – М.: Фортэ АРТ, 2002. - 100 с.
20. Голиков А.П., Бойцов С.А., Михин В.П., Полумисков В.Ю. Свободнорадикальное окисление и сердечно-сосудистая патология: коррекция антиоксидантами //Лечащий врач.-2003.-№4.-С.70-74.

21. Голиков А.П., Лукьянов М.М., Рябинин В.А., Голиков П.П., Давыдов Б.В., Полумисков В.Ю. Мексикор в комплексном лечении и профилактике кризов у больных гипертонической болезнью // Клинические исследования лекарственных средств в России.-2003.-№3-4.-С.56-59.
22. Хлебодаров Ф.Е., Михин В.П., Мезенцева Н.Л., Забелина И.В. Влияние сочетанной терапии мексикором и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента на суточный профиль артериального давления и эндотелийзависимую дилатацию плечевой артерии у больных артериальной гипертензией // Медицинский вестник МВД.-2005.-Т15.-№2.-С.5-8.
23. Михин В.П., Григорьева Т.А., Цуканова Ю.А. Дисфункция сосудистого эндотелия у больных артериальной гипертензией на фоне сахарного диабета и возможность ее коррекции мексикором // Фарматека.-2008.-N15.-С.92-96.