

Г.А. Бояринов, И.С. Котлов, Ю.Д. Бричкин

ГОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия»

ГУ «Специализированная кардиохирургическая клиническая больница» (г. Н. Новгород)

МЛПУ «Городская клиническая больница № 28» (г. Н. Новгород)

## Эффективность цитопротекторов в профилактике реперфузионного синдрома у больных инфарктом миокарда при тромболитической терапии

Тромботическая окклюзия коронарной артерии является ключевым патогенетическим механизмом развития инфаркта миокарда. В связи с этим, системная тромболитическая терапия (ТЛТ) является патогенетически обоснованным методом его лечения. Своевременное восстановление коронарного кровотока позволяет уменьшить зону необратимого повреждения сердечной мышцы, улучшить сократительную способность миокарда, снизить частоту осложнений и летальность. В то же время, восстановление кровотока в инфаркт-ответственной коронарной артерии может способствовать запуску нежелательных реакций, присущих реперфузионному синдрому. В экспериментальных исследованиях неоднократно доказывалось, что реперфузионные повреждения миокарда, развивающиеся преимущественно по свободнорадикальному механизму, зачастую тяжелее ишемических. Клинические проявления реперфузионного синдрома разнообразны — от обратимой миокардиальной дисфункции (станнирования) до увеличения зоны некроза с усугублением сердечной недостаточности. Стандартная медикаментозная терапия, направленная, в основном, на уменьшение потребности миокарда в кислороде или на увеличение его доставки за счет медикаментозной вазодилатации, не оказывает защитного влияния на миокард при проведении активной реперфузионной терапии. Это обстоятельство диктует прямую целесообразность одновременного с ТЛТ использования цитопротекторов, способных не только специфически ингибировать активность свободнорадикальных процессов, но и способствовать оптимизации энергопродукции в миокарде при ишемии-реперфузии.

Одним из указанных препаратов является **МЕКСИКОР** (2-этил-6-метил-3-гидрокси пиридина сукцинат) — относящийся к группе цитопротекторов, но с увеличенным количеством сукцината, который связан с антиоксидантом — эмоксипином ковалентной связью. В кардиомиоцит янтарная кислота проникает за счет высоких пенетрационных свойств эмоксипина, а затем, в цитозоле, молекула мексикора диссоциирует на две составляющие, каждая из которых оказывает самостоятельное позитивное действие на миокард в условиях ишемии-реперфузии. Эмоксипин способствует торможению свободно-радикальных процессов, а янтарная кислота позволяет поддерживать процессы ФАД-зависимого образования АТФ в кардиомиоците.

Сочетание в препарате Мексикор® как антигипоксических, так и антиоксидантных свойств, способных оказать кумулятивное кардиопротекторное влияние на метаболизм и функцию ишемизированного миокарда при реперфузии, побудила нас исследовать клиническую эффективность данного цитопротектора при тромболитической терапии.

**ЦЕЛЬ РАБОТЫ:** оценить эффективность метаболической защиты сердечной мышцы мексикором при тромболитической терапии инфаркта миокарда стрептокиназой в эксперименте и клинике.

### Материалы и методы

**Экспериментальный раздел:** 59 линейных белых крыс массой 140,00–200,00. Использовалась модель перфузии изолированного сердца по методу Fallen E. T. (1967) Ишемию миокарда вызывали пережатием аортальной канюли на 30 минут. Затем открытием зажима начинали реперфузию коронарного русла оксигенированным раствором Крэбса-Хензелайта. Введение тромболизата и мексикора в опытных сериях производили одновременно с началом реперфузии. Дозы стрептокиназы и мексикора пересчитывались на массу сердца. По окончании 30 минут реперфузии сердце помещалось в жидкий азот вплоть до биохимического исследования. Контролем служили данные, полученные на 9 изолированных сердцах, которые подвергались только ишемии.

**Клинический раздел:** в открытое рандомизированное исследование было включено 54 пациента с инфарктом миокарда в возрасте от 31 до 64 лет (средний возраст  $51,2 \pm 5,5$  лет), у которых не более чем за 2 часа до поступления развились признаки инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST на ЭКГ.

Всем пациентам при поступлении в ОРИТ был проведен тромболитический инфузий 1500000 ЕД стрептокиназы в течение 1 часа. До начала тромболитического лечения с целью уменьшения анафилактических реакций на стрептокиназу внутривенно вводился преднизолон в дозе 1 мг/кг.

**I группа** (26 человек) являлась контрольной. Представители ее получали стандартное лечение в соответствии с существующими рекомендациями по ведению коронарных синдромов с подъемом сегмента ST.

Представителям **II группы** (28 человек) в дополнение к стандартной терапии, в том числе тромболитической, применялся Мексикор. Перед началом тромболитической внутривенно вводилось 5–6 мг/кг Мексикора. Затем, на фоне инфузии стрептокиназы и после тромболитической осуществлялась постоянная инфузия мексикора со скоростью 1 мл (50 мг)/час при помощи инфузомата в течение 3 суток. В дальнейшем пациенты продолжали получать Мексикор в виде капсул по 200 мг три раза в день вплоть до выписки из стационара.

Результаты исследования сопоставлялись не только между группами, но и сравнивались с данными, полученными у 28 больных с нестабильной стенокардией без признаков кардиореспираторной дисфункции (стресс-норма). На протяжении тромболитической, а также через 6 и 24 часа после него проводилась **оценка ЭКГ и параметров гемодинамики**:  $\Sigma ST$ ,  $AD_{\text{сист}}$ ,  $AD_{\text{диаст}}$ ,  $AD_{\text{ср}}$ , ЧСС, СИ, УИ, ИУРЛЖ, ОПСС – с помощью монитора «Phillips – M3046A» и аппаратно-программного комплекса «АПКО-8-РИЦ» (Россия). **Показатели глобальной сократимости** левого желудочка (КДО, КСО, ФВ) оценивались методом эхокардиоскопии в М-режиме (Aloka 1700, Япония) на 1 сутки заболевания, через 7–10 суток и накануне выписки из стационара.

**Анализ активности КФК-МБ** на этапах лечения производился кинетическим методом на биохимическом анализаторе «Mars» (Корея) с использованием наборов реактивов фирмы «DiaSys Diagnostic Systems GmbH» (Германия). **Исследование показателей системы ПОЛ/АОС** проводилось на исходном этапе, по завершении тромболитической, через 6 и 24 часа после него. Изучалась динамика МДА плазмы (по Конюховой С. Г. с соавт., 1993) и коэффициента антиоксидантной активности (по Мартынюку В. Б. с соавт., 1991).

В клиническом аспекте изучалась частота развития осложнений в госпитальный период лечения. Оценивалась частота эпизодов сердечной недостаточности в зависимости от их тяжести (по Killip T., Kimball J., 1967), анализировались частота возникновения ранней постинфарктной стенокардии (РПИС), а также другие исходы: формирование острой аневризмы левого желудочка и рецидивы инфаркта миокарда.

**Статистическая обработка** результатов исследования проводилась с использованием методов параметрического ( $t$  – критерий Стьюдента) и непараметрического ( $\chi^2$ ) анализа на ПК. Различия результатов считались достоверными при  $p \leq 0,05$ .

## Результаты и их обсуждение

**1.1. Экспериментальная оценка негативных эффектов тромболитической на ишемизированный миокард при реперфузии и особенности дозирования Мексикора для их предупреждения.**

По завершении установочной перфузии и стабилизации работы изолированного сердца развиваемое давление (Рр) регистрировалось на уровне  $89 \pm 3,9$  мм Нг, скорости сокращения и расслабления ( $+dP/dt$  и  $-dP/dt$ ) соответствовали  $1229 \pm 46$  мм Нг/сек и  $914 \pm 31$  мм Нг/сек. Конечное диастолическое давление (КДД) составляло  $4,08 \pm 0,17$  мм Нг, коронарный кровоток

(КК) –  $9,12 \pm 0,09$  мл/мин. Пережатие аортальной канюли приводило к постепенному угасанию сердечной деятельности. Перед началом реперфузии кардиогемодинамические показатели были недоступны рациональной оценке в связи с глубоким угнетением сердечной деятельности. На этапе ишемии тканевое содержание пирувата было снижено по сравнению с нормой ( $1,3 \pm 0,08$  ммоль/л) в 6,84 раза. Концентрация лактата увеличивалась более, чем вдвое, коэффициент лактат/пируват достигал  $22,1 \pm 0,41$  ед против  $1,59 \pm 0,12$  ед в интактной ткани. Активность СОД и каталазы составляла, соответственно, 90,7% и 88,8% от нормы ( $p > 0,05$ ), концентрация МДА определялась на уровне  $2,12 \pm 0,17$  ммоль/г против  $1,44 \pm 0,08$  ммоль/г в интактном миокарде.

После открытия аорты и начала **оксигенированной реперфузии (ОРП)** показатели кардиогемодинамики стабилизировались к 10–15 минуте. В это время Рр было ниже исходного на 7,9%,  $+dP/dt$  и  $-dP/dt$  составляли 89,6% и 86,1% от первоначальной величины. К 30 минуте реперфузии  $+dP/dt$  постепенно достигало доишемического значения,  $-dP/dt$  оставалось сниженной на 5,6%, КДД достигало  $8,91 \pm 0,31$  мм Нг. Дефицит коронарного кровотока на этом этапе составлял 26,1% ( $p < 0,001$ ). ОРП снижала тканевые проявления гипоксии. Ткань миокарда содержала относительно более высокий ( $p < 0,05$ ) по сравнению с ишемией уровень пирувата ( $0,24 \pm 0,02$  ммоль/г). Коэффициент лактат/пируват был менее высоким, чем на этапе ишемии, и соответствовал  $15,6 \pm 0,51$  ед. В то же время, значения СОД и каталазы определялись на достоверно меньших значениях активности, чем при ишемии ( $13,9 \pm 0,51$  и  $0,58 \pm 0,03$  у.е.\*г/сек, соответственно), а тканевое содержание МДА ( $2,48 \pm 0,11$  ммоль/г) было выше ( $p < 0,05$ ). Указанные изменения характеризовали реоксигенационные повреждения сердечной мышцы при реперфузии.

После **ОРП со стрептокиназой** показатели сократимости изолированного сердца не отличались от таковых после ОРП. При изучении же метаболизма миокарда обращало на себя внимание действие стрептокиназы как гипоксанта. К концу наблюдения содержание пирувата ( $0,18 \pm 0,01$  ммоль/г) и выраженность лактацидогистии ( $3,87 \pm 0,15$  ммоль/г) были сопоставимыми с ишемическим периодом ( $p > 0,5$ ). Коэффициент лактат/пируват достигал  $21,5 \pm 0,35$  ед против  $15,6 \pm 0,51$  ед при ОРП ( $p < 0,05$ ). Наличие стрептокиназы в оксигенированном перфузате негативно влияло и на антиоксидантный потенциал миокарда. Активность каталазы и СОД в ткани сердечной мышцы к концу перфузии составляли 77,7% и 61,4% от нормы, соответственно. Тканевое содержание МДА ( $3,07 \pm 0,12$  ммоль/г) на фоне ОРПСК почти вдвое превышала норму и была достоверно выше, чем в серии с ОРП ( $2,48 \pm 0,11$  ммоль/г;  $p < 0,05$ ).

На фоне применения Мексикора в дозе 2 мг/кг (3 серия) негативные метаболические эффекты ОРПСК в большинстве своем нивелировались. Так, тканевое содержание лактата было на 22,5% ниже, а пирувата – почти вдвое выше ( $p < 0,05$ ). Концентрация МДА ( $2,19 \pm 0,09$  ммоль/г) была достоверно ниже, чем в сериях с ОРП и ОРПСК. Активность СОД и каталазы соответствовала таковой в интактной ткани.

Введение тромболитата на фоне ОРП (ОРПТЛ) сопровождалось выраженным кардиодепрессивным эффектом. Степень нарушения сократительной способности миокарда была самой высокой в экспериментальных сериях. Мощность изгнания изолированного сердца (+dP/dt) к концу 30 минуты реперфузии составляла 63,3% от исходной, а значение -dP/dt соответствовало 64,7%. Рост КДД до  $12,3 \pm 0,24$  мм Hg сопровождался снижением коронарного кровотока до  $5,96 \pm 0,12$  мл/мин. Метаболические изменения в миокарде сердец 4 серии опытов характеризовались минимальным среди других серий содержанием пирувата ( $0,15 \pm 0,01$  ммоль/г;  $p < 0,001$ ) и максимальным значением коэффициента лактат/пируват ( $25,4 \pm 0,56$  ед.;  $p < 0,001$ ), что указывало на наиболее значительное угнетение аэробного метаболизма сердечной мышцы под влиянием тромболитата, несмотря на возобновление ее оксигенации. Показатели системы ПОЛ/АОС претерпевали, в то же время, менее выраженные изменения по сравнению с ОРПСК. Концентрация МДА составляла  $2,11 \pm 0,14$  ммоль/г, активность каталазы и СОД соответствовали 83,3% и 91,5% от нормы.

Таким образом, было установлено, что негативные проявления кардиального реперфузионного синдрома связаны не столько с реоксигенационными реакциями миокарда, сколько с влиянием продуктов ферментативного лизиса кровяного тромба. При этом, введение тромболитата сопровождалось сохранением биохимических проявлений как реоксигенационной, так

и ишемической альтерации миокарда в раннем постреперфузионном периоде (табл. 1, 2).

Для уточнения причин данного явления мы провели исследования состава тромболитата при взаимодействии тромба и тромболитика «in vitro». Микроскопическое исследование мазков из надтромботической жидкости позволило установить, что на протяжении 30 минут размер и масса сырого тромба уменьшалась на 15–18%, в надтромботической жидкости основная масса (до 70–75%) освобождающихся из тромба форменных элементов крови были представлены линейными, гирляндоподобными и сетчатыми агрегатами размером от 40 до 200 мкм, клеточная мембрана эритроцитов в которых при фазово-контрастной микроскопии выглядела общей. Количество эритроцитов, освобождающихся из тромба в виде агрегатов 3–4 ст. по И.Я. Ашкинази (1977) (необратимо агрегированных) с течением времени прогрессивно увеличивалось и к концу второго часа достигало  $82,8 \pm 11,6$  % от общего количества клеток. Дезагрегации последних не отмечалось даже при 200-кратном разведении. Полученные данные позволили заключить, что в числе механизмов сохраняющихся на фоне реоксигенации ишемических изменений в миокарде, может быть диссеминированная микроэмболия коронарных сосудов в зоне реперфузии агрегатами эритроцитов, высвобождающимися из тромба в процессе его лизиса. Выявленные особенности кардиального реперфузионного синдрома при тромболитисе подтверждали прямую целесообразность

Таблица 1

**Показатели кардиогемодинамики при постишемической оксигенированной реперфузии изолированного сердца (ОРП), под влиянием стрептокиназы (ОРПСК), на фоне воздействия тромболитата (ОРПТЛ) и при введении Мексикора**

Показатель	Этап исслед.		ОРП (n = 12)	ОРПСК (n=8)	ОРПСК+ Мексикор 2 мг/кг	ОРПТЛ (n=9)	ОРПТЛ+ Мексикор 2 мг/кг	ОРПТЛ+ Мексикор 4 мг/кг
	Исход	Реперф						
Pp мм Hg	Исход		89±3,9	92±3,4	88±3,5	86±2,9	86±3,1	83±3,8
	Реперф	10 мин.	82±3,8	84±2,7	75±4,6	67±3,7 <sup>1,2</sup>	79±3,2 <sup>3</sup>	88±3,4 <sup>4</sup>
		20 мин.	81±2,3	87±2,9	84±2,6	71±3,8 <sup>1,2</sup>	82±4,5 <sup>3</sup>	90±4,5 <sup>4</sup>
		30 мин.	74±3,1 <sup>1</sup>	76±4,2 <sup>1</sup>	89±3,8 <sup>4</sup>	56±2,3 <sup>1,2</sup>	79±2,9 <sup>3</sup>	96±2,8 <sup>1,2,4</sup>
+dP/dt, мм Hg/сек	Исход		1229±46	1109±52	1095±50	1025±44	997±36	1112±50
	Реперф	10 мин.	1102±67	1018±64	982±38	745±33 <sup>1,2</sup>	908±29 <sup>2,3</sup>	1043±41 <sup>4</sup>
		20 мин.	1030±58	1220±69	1047±69	686±36 <sup>1,2</sup>	1027±33 <sup>3</sup>	1220±61 <sup>2,4</sup>
		30 мин.	1210±62	980±38	1167±69 <sup>3</sup>	649±28 <sup>1,2</sup>	1140±41 <sup>1,3</sup>	1342±56 <sup>1,2,4</sup>
-dP/dt, мм Hg/сек	Исход		914±31	909±33	884±31	879±29	806±35	862±30
	Реперф	10 мин.	787±38 <sup>1</sup>	864±47	973±46 <sup>3</sup>	636±40 <sup>1,2</sup>	795±38 <sup>3</sup>	849±41 <sup>4</sup>
		20 мин.	804±32 <sup>1</sup>	906±42	964±53 <sup>3</sup>	598±38 <sup>1,2</sup>	843±41 <sup>3</sup>	926±59 <sup>2,4</sup>
		30 мин.	864±41	930±24	1021±43 <sup>1,2,3</sup>	571±33 <sup>1,2</sup>	933±42 <sup>1,2,3</sup>	1024±67 <sup>1,2,4</sup>
КДД, мм Hg	Исход		4,08±0,17	4,26±0,18	3,95±0,14	3,83±0,14	4,04±0,15	4,12±0,17
	Реперф	10 мин.	10,01±0,21 <sup>1</sup>	10,2±0,31 <sup>1</sup>	11,02±0,29 <sup>1</sup>	10,9±0,22 <sup>1</sup>	8,80±0,21 <sup>1,2,3</sup>	9,22±0,23 <sup>1</sup>
		20 мин.	7,52±0,19 <sup>1</sup>	8,46±0,26 <sup>1,2</sup>	8,04±0,24 <sup>1,2</sup>	10,2±0,19 <sup>1,2</sup>	8,82±0,26 <sup>1,2,3</sup>	7,60±0,20 <sup>1,4</sup>
		30 мин.	8,91±0,31 <sup>1</sup>	8,86±0,28 <sup>1</sup>	7,59±0,26 <sup>1,2,3</sup>	12,3±0,24 <sup>1,2</sup>	9,11±0,28 <sup>1,3</sup>	7,52±0,31 <sup>1,2,4</sup>
КК, мл/мин	Исход		9,12±0,09	8,90±0,09	9,03±0,08	8,96±0,07	9,21±0,11	8,97±0,08
	Реперф	10 мин.	6,34±0,07 <sup>1</sup>	7,02±0,11 <sup>1,2</sup>	6,92±0,11 <sup>1,2</sup>	6,37±0,10 <sup>1</sup>	6,51±0,08 <sup>1</sup>	7,63±0,11 <sup>1,2,4</sup>
		20 мин.	7,32±0,11 <sup>1</sup>	7,69±0,09 <sup>1,2</sup>	8,32±0,14 <sup>1,2,3</sup>	6,34±0,13 <sup>1,2</sup>	7,76±0,12 <sup>1,3</sup>	9,12±0,16 <sup>2,4</sup>
		30 мин.	6,64±0,09 <sup>1</sup>	7,12±0,14 <sup>1,2</sup>	8,83±0,12 <sup>2,3</sup>	5,96±0,12 <sup>1,2</sup>	8,06±0,14 <sup>1,2,3</sup>	9,06±0,18 <sup>2,4</sup>

Примечание: <sup>1</sup> - показатели, достоверно отличающиеся от исходных

<sup>2</sup> - показатели, достоверно отличающиеся от значений в контроле (при ОРП)

<sup>3</sup> - достоверность изменений показателя под влиянием 2 мг/кг Мексикора

<sup>4</sup> - достоверность изменений при увеличении дозы Мексикора с 2 до 4 мг/кг

**Показатели метаболизма изолированного сердца при ишемии, оксигенированной реперфузии с различными компонентами тромболитической терапии и на фоне введения Мексикора (объяснение в тексте)**

Показатель	Лактат, мкмоль/г	Пируват, мкмоль/г	Лакт/Пир, ед	МДА, нМоль/мг	СОД, у.е.*г/мин	Каталаза, у.е.*г/сек	Показатели БХЛ	
							I max, мв/с	S max, мв/с
Интактн (n=8)	2,07±0,19	1,3±0,08	1,59±0,12	1,44±0,081	15,6±0,41	0,72±0,05	1,68±0,14	16,7±1,51
Ишемия (n=8)	4,21±0,12 <sup>1,2</sup>	0,19±0,02 <sup>1,2</sup>	22,1±0,41 <sup>1,2</sup>	2,12±0,17 <sup>1</sup>	15,4±1,12	0,64±0,07	1,93±0,11 <sup>1,2</sup>	20,6±1,86 <sup>1,2</sup>
ОРП (n=12)	3,73±0,06 <sup>1</sup>	0,24±0,02 <sup>1</sup>	15,6±0,51 <sup>1</sup>	2,48±0,11 <sup>1</sup>	13,9±0,51 <sup>1</sup>	0,58±0,03 <sup>1</sup>	2,17±0,14 <sup>1</sup>	25,5±1,94 <sup>1</sup>
ОРПСК (n=8)	3,87±0,15 <sup>1</sup>	0,18±0,01 <sup>1,2</sup>	21,5±0,35 <sup>1,2</sup>	3,07±0,12 <sup>1,2</sup>	9,58±0,33 <sup>1,2</sup>	0,56±0,02 <sup>1</sup>	2,24±0,12 <sup>1</sup>	28,2±2,17 <sup>1</sup>
ОПРСК+ МК 2 мг/кг	3,26±0,21	0,46±0,02	7,08±0,52	2,19±0,09	16,8±0,50 <sup>3</sup>	0,62±0,04 <sup>1</sup>	1,97±0,13	14,8±1,5 <sup>1,2,3</sup>
ОРПТЛ (n=9)	3,82±0,17 <sup>1</sup>	0,15±0,01 <sup>1,2</sup>	25,4±0,56 <sup>1,2</sup>	2,11±0,14 <sup>1,3</sup>	14,27±0,62 <sup>1,3</sup>	0,62±0,04 <sup>1</sup>	2,08±0,16 <sup>1</sup>	26,5±1,83 <sup>1</sup>
ОПРСК+ МК 2 мг/кг	2,79±0,1 <sup>1,2,3</sup>	0,27±0,03 <sup>1,3</sup>	10,3±0,4 <sup>1,2,3</sup>	1,98±0,07 <sup>1,2</sup>	13,9±0,45 <sup>1</sup>	0,64±0,07	2,12±0,13	20,2±1,7 <sup>1,2,3</sup>
ОПРСК+ МК 4 мг/кг	1,83±0,1 <sup>2,3,4</sup>	0,44±0,04 <sup>1,2,3,4</sup>	4,2±0,5 <sup>1,2,3,4</sup>	1,59±0,09 <sup>2,4</sup>	15,3±0,68 <sup>4</sup>	0,78±0,06 <sup>2,4</sup>	1,93±0,14	18,3±1,4 <sup>2,4</sup>

Примечание: <sup>1</sup> – достоверность по отношению к показателям интактного миокарда

<sup>2</sup> – достоверность по отношению к показателям при оксигенированной реперфузии

<sup>3</sup> – достоверность изменений под влиянием 2 мг/кг Мексикора

<sup>4</sup> – достоверность изменений при увеличении дозы Мексикора с 2 мг/кг до 4 мг/кг

применения для кардиопротекции в этих условиях **Мексикора**, оказывающего как противогипоксическое, так и антиоксидантное действие.

Введение 2 мг/кг Мексикора при ОРПТЛ, в отличие от ОРП и ОРПСК, не приводило к адекватному нивелированию метаболических изменений, вызванных тромбозом, хотя и сопровождалось временным улучшением функционального состояния изолированного сердца. Концентрация лактата к концу исследования соответствовала 134,8% от нормы, а значение коэффициента лактат/пируват достигало 647,8% от нее.

Увеличение дозы вводимого при реперфузии мексикора до 4 мг/кг способствовало улучшению качества метаболической защиты от негативных последствий ОРПТЛ. При использовании указанной дозы препарата значение КДД и коронарного кровотока к 30 минуте реперфузии составляли 182,5% и 101,8% от исходного уровня. На этом фоне соотношение лактат/пируват составляло 262,3% от нормы, что подтверждало реальное улучшение аэробных метаболических процессов. Концентрация МДА к концу перфузии была выше нормы всего на 10,4 %, а значения каталазы и СОД соответствовали ей.

Таким образом, использование мексикора в дозе 4 мг/кг позволило достичь наиболее оптимального результата по качеству кардиопротекции при экспериментальной тромболитической терапии стрептокиназой, в то время как для нивелирования только реоксигенационных реакций (при ОРП) достаточной была доза Мексикора 2 мг/кг.

**1.2. Эффективность метаболической защиты сердца Мексикором при тромболитической терапии инфаркта миокарда.**

**1.2.1.** Некоторые гемодинамические аспекты применения Мексикора при тромболитической терапии стрептокиназой.

При анализе показателей гемодинамики у пациентов установлено, что средние значения АД<sub>ср</sub>, СИ, ОПСС, ИУРЛЖ перед началом тромбоза не отличались достоверно ни от нормы, ни между сравниваемыми группами. Введение стрептокиназы в течение 30 минут приводило к достоверному снижению УИ и СИ у пациентов (на 15,7% и 29,2%). Отмечалось также увеличение ОПСС на 20,3%. Несмотря на вазоконстрикцию, значение среднего АД уменьшалось с 90,14±3,8 до 78,86 мм Нг (p<0,05). На протяжении всего периода введения стрептокиназы полной стабилизации гемодинамических показателей не прослеживалось, хотя АД<sub>ср</sub> у больных практически нормализовывалось. Значения УИ и ИУРЛЖ оставались на этом этапе на 20,4% и 32,5% соответственно (p<sup>12</sup><0,05)\* ниже исходных.

На фоне насыщения Мексикором реактивные изменения гемодинамики на инфузию стрептокиназы были не столь выраженными. Через 30 минут тромбоза АД<sub>ср</sub> у больных не имело тенденции к снижению, а через час оно превышало исходное на 8,1%. Значения сердечной производительности были также относительно выше. Через 30 минут УИ во II группе составляло 32,4±2,1 мл/

\* – Степень достоверности отличий показателей от нормы по ходу изложения материала обозначена знаком p<sup>1</sup>, достоверность изменений по сравнению с исходными данными – p<sup>2</sup>, между группами – p<sup>3</sup>.

Таблица 3

Изменения показателей гемодинамики у больных инфарктом миокарда при тромболитическом лечении стрептокиназой (1 группа, n=18) и при одновременной инфузии Мексикора (2 группа, n=23)

Показатель норма	группы	Этапы исследования				
		Исход	ТРОМБОЛИЗИС		ПОСЛЕ ТРОМБОЛИЗИСА	
			30 минут	60 минут	3 часа	24 часа
АД <sub>ср</sub> , 98,8±5,1 мм рт. ст.	1	90,14±3,8	78,86±2,2 <sup>1</sup>	85,41±3,70 <sup>1</sup>	80,3±3,36 <sup>1</sup>	92,6±3,26
	2	94,06±2,4	93,72±2,3	101,7±2,20	83,9±3,55 <sup>1</sup>	95,6±2,39
УИ, 39,6±1,31 мл/м <sup>2</sup>	1	40,2±1,63	33,9±1,6 <sup>12</sup>	32,0±1,77 <sup>12</sup>	33,7±2,07 <sup>12</sup>	37,5±1,51 <sup>3</sup>
	2	39,1±2,52	32,4±2,1 <sup>123</sup>	39,1±2,59 <sup>3</sup>	42,8±3,30 <sup>3</sup>	43,7±1,74 <sup>3</sup>
СИ, 3,25±0,11 л/мин·м <sup>2</sup>	1	3,57±0,12	2,50±0,1 <sup>12</sup>	3,03±0,15 <sup>2</sup>	3,20±0,14	3,29±0,29
	2	3,68±0,27	2,93±0,1 <sup>123</sup>	3,36±0,13 <sup>3</sup>	3,46±0,14	3,88±0,18 <sup>3</sup>
ОПСС, 2277±150 дин·см <sup>-5</sup> ·с	1	1859±54,9	2238±47,7	2037±49,5	1842±43,2 <sup>1</sup>	2252±32,5
	2	1958±42,5	2456±57,4	2236±50,7	1780±41,2	1825±40,3
ИУРЛЖ 49,9±2,52 кг/м <sup>2</sup>	1	50,2±1,56	33,1±2,34 <sup>2</sup>	33,9±2,01 <sup>12</sup>	33,8±2,05 <sup>12</sup>	45,2±2,68
	2	47,2±1,55	39,8±2,0 <sup>231</sup>	40,7±2,73 <sup>123</sup>	45,6±2,81 <sup>3</sup>	53,4±2,11 <sup>3</sup>

Примечание: <sup>1</sup> достоверно отлично от нормального показателя ( $p < 0,05$ )

<sup>2</sup> достоверное отличие от исходного показателя ( $p < 0,05$ )

<sup>3</sup> достоверно межгрупповое различие показателей ( $p < 0,05$ )

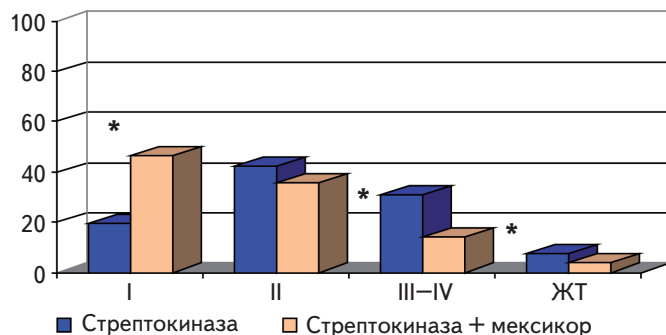


Рис. 1. Частота возникновения желудочковой экстрасистолии различных классов по Lown B. в исследуемых группах (\* различия достоверны)

м<sup>2</sup>, СИ – 2,93±0,1 л/мин/м<sup>2</sup>, а через час они соответствовали 39,1±2,59 мл/м<sup>2</sup> и 3,36±0,13 л/мин/м<sup>2</sup>. ИУРЛЖ как через 30 минут (39,8±2,01 кг/м<sup>2</sup>), так и к концу введения стрептокиназы (40,7±2,73 кг/м<sup>2</sup>) более, чем на 20%, превышал значения, полученные в I группе. Через 3 часа после тромболитического лечения АД<sub>ср</sub> в обеих группах соответствовало исходному. В то же время УИ (33,7±2,07 мл/м<sup>2</sup>) и ИУРЛЖ (33,8±2,05 кг/м<sup>2</sup>) у пациентов I группы были достоверно ниже нормы. На протяжении суток это положение сохранялось. Значения СИ, УИ и ИУРЛЖ в основной группе были достоверно выше, чем в группе сравнения, соответственно, на 17,9%, 16,5% и 18,7%.

### 1.2.2. Реперфузионная эктопическая активность желудочков.

Мониторное наблюдение показало, что частота появления желудочковой тахикардии или экстрасистол III–IV градации (по В. Lown) на фоне инфузии Мексикора была, соответственно, в 2,05 и в 2,18 раз ниже, чем при «незащищенном» тромболитическом лечении. Почти с одинаковой частотой в I и II группах регистрировалась экстрасистолия II градации, а аритмии I градации проявлялись в контроле в 19,2%, а в опытной группе – в 46,4% ( $p < 0,05$ ).

Таблица 4

Динамика интеграла сегмента ST (в % от исходного  $\Sigma$ ST) у пациентов с инфарктом миокарда при тромболитическом лечении стрептокиназой (1 группа) и на фоне применения Мексикора (2 группа)

Группы	Этапы исследования				
	Тромболитическое лечение		После тромболитического лечения		
	30 минут	60 минут	2 часа	24 часа	72 часа
1 (n=26)	77,6±6,9	67,5±5,5	45,6±6,3	28,1±2,9	12,6±3,9
2 (n=28)	81,2±7,9	66,4±7,1	31,1±2,9 <sup>3</sup>	11,2±2,3 <sup>3</sup>	4,8±1,3 <sup>3</sup>

### 1.2.3. Динамика зоны ишемического повреждения миокарда и параметров глобальной сократимости левого желудочка.

В качестве одного из критериев реперфузии нами оценивалась динамика суммарной элевации сегмента ST ( $\Sigma$ ST) в информативных отведениях ЭКГ. При этом,  $\Sigma$ ST, зарегистрированную до начала лечения, принимали равной 100%, и на этапах исследования регистрировали относительные изменения показателя. Своевременное начало тромболитической терапии в большинстве случаев сопровождалось позитивной динамикой  $\Sigma$ ST. По завершении тромболитического лечения показатель составлял 63,3–67,5% от исходного, независимо от способа его проведения, что свидетельствовало об отсутствии прямого влияния Мексикора на активность стрептокиназы. В то же время, с началом реперфузии инфаркт – зависимой артерии и улучшением перфузии в зоне ишемии Мексикор начинал проявлять отчетливую кардиопротекторную активность. Уже через 2 часа от начала терапии общая элевация сегмента ST у пациентов II группы составляла 31,1±2,9%, а в I группе на этом этапе – 45,6±6,3% от исходной. К третьим суткам значения  $\Sigma$ ST составляли, соответственно, 12,6±3,9% в I группе и 4,8±1,3% во II.

Наше исследование показало, что даже на фоне проведенного в установленные сроки тромболитического лечения не удается предотвратить последующее увеличение полос-

Таблица 5

**Динамика достижения изоэлектричности сегмента ST у больных инфарктом миокарда при тромболитической терапии (n, %) и на фоне лечения Мексикором**

Группы	Время от начала реперфузионного лечения					
	Тромболизис		После тромболизиса			
	30 мин	60 мин	2 часа	1 сут	3 сут	7 сут
1 (n=26)	0(0)	0(0)	0(0)	14(53,8%)	17(65,3%)	19(73,8%)
2 (n=28)	0(0)	0(0)	3(10,7%)	20(71,4%)	23(82,1%)	26(92,8%)

Таблица 6

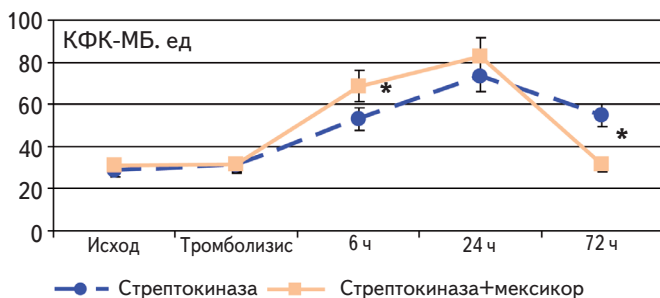
**Изменения показателей глобальной сократимости левого желудочка у больных инфарктом миокарда на этапах лечения**

Показатель	Группы	Этапы исследования		
		1 сутки	7-10 сутки	Выписка
КДО ЛЖ, 113,6±5,34 см <sup>3</sup>	1	128±8,32	131±7,63	139±6,21 <sup>1</sup>
	2	124±8,17	126±7,27	123±5,49 <sup>2</sup>
КСО ЛЖ, 48,8±2,43 см <sup>3</sup>	1	60,2±6,63	61,2±5,01 <sup>1</sup>	65,6±4,54 <sup>1</sup>
	2	54,4±5,22	51,5±4,22	50,8±4,31 <sup>2</sup>
УО, 65,1±3,01 см <sup>3</sup>	1	67,8±5,34	69,6±4,12	72,5±6,11
	2	69,8±4,28	74,5±3,26	74,3±5,68
ФВ ЛЖ, 57,7±2,16 %	1	52,3±3,71	53,1±3,43	51,9±2,64
	2	56,1±4,12	59,3±3,02	59,5±2,35 <sup>2</sup>

Примечание: <sup>1</sup> достоверность отличия от стресс-нормы  
<sup>2</sup> достоверно межгрупповое различие показателей

ти левого желудочка. Если на первые сутки у представителей I группы КДО ЛЖ составлял 128±8,32 см<sup>3</sup>, то перед выпиской из стационара показатель соответствовал 139±6,21 см<sup>3</sup> (p<0,05). У пациентов II группы к моменту выписки КДО ЛЖ (123±5,49 см<sup>3</sup>) был достоверно меньше. Если на этапах лечения у больных I группы ФВ ЛЖ лишь сохранялась на уровне, достигаемом еще при тромболизисе, то на фоне кардиопротекции Мексикором ФВ ЛЖ к концу лечения (59,1±2,35 %) достигала нормальных значений (57,7±2,16 %).

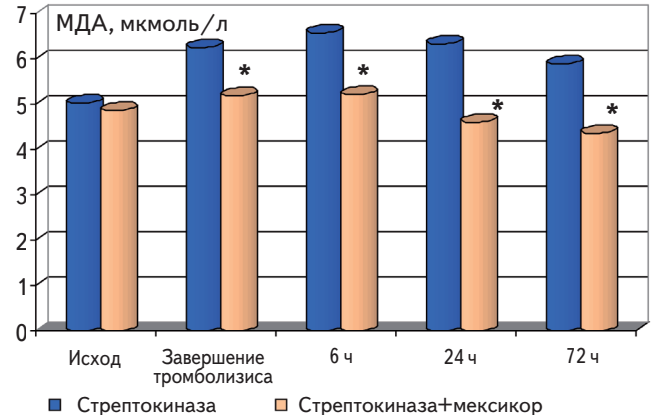
На исходном этапе исследования средние значения КФК-МБ между I и II группами не отличались, составляя 28,6±1,44 ед. и 30,9±1,62 ед., соответственно (p>0,05). В процессе введения стрептокиназы активность фермента не изменялась. Через 6 часов после тромболизиса регистрировался рост показателя, более выраженный во II группе.



**Рис. 2. Изменения КФК-МБ в исследуемых группах при тромболизисе и в постреперфузионном периоде (\* — различия достоверны)**

На следующие сутки уровень КФК-МБ превышал норму в I группе в 3,73% раза, а во II — составлял 419,7% от нее. В дальнейшем активность КФК снижалась более быстро во II группе. Через 3 суток она составляла 54,3±3,68 ед в I группе и 31,4±2,44 ед во II. Динамика КФК-МБ косвенно подтверждала факт более активной посттромболитической реканализации инфаркт-ответственной артерии при проведении метаболической поддержки, так как являлась признаком более активного вымывания фермента из ранее ишемизированных зон сердечной мышцы.

Проведение «незащищенного» тромболизиса уже к моменту его завершения приводило к увеличению содержания МДА в плазме крови больных. Степень нарастания МДА при параллельном введении мексикора была ниже. Коэффициент антиоксидантной активности плазмы при проведении тромболизиса в контрольной группе уменьшался, составляя через 6 часов 1,29±0,02 ед. Тенденция к спонтанному восстановлению антиоксидантного потенциала стала намечаться лишь к концу третьих суток заболевания. На фоне метаболической защиты мексикором антиоксидантная активность плазмы крови больных на этапах проведения тромболитической терапии не менялась, что свидетельствовало о специфическом подавлении гиперактивации ПОЛ Мексикором. Это приводило к тому, что уже через 6 часов и до конца исследования концентрация МДА в плазме крови пациентов II группы определялась в пределах субнормальных значений.



**Рис. 3. Изменения МДА в исследуемых группах на этапах лечения (\* — достоверность различий)**

#### 1.2.4. Общеклиническая характеристика применения Мексикора при инфаркте миокарда и тромболитической терапии.

Весомым обстоятельством, свидетельствовавшим о целесообразности использования мексикора при тромболитической терапии являлось снижение количества осложнений. Так, за период лечения в стационаре на фоне применения Мексикора уменьшилось количество острых эпизодов лево-желудочковой недостаточности с 31,8% до 17,7% (табл. 7). Частота тяжелой ОЛЖН (до III класса по Killip) сократилась более чем вдвое. Появление ранней постинфарктной стенокардии среди пациентов I группы была зарегистрирована в 19,2% случаев на сроках с 11 до 19 день заболевания. Во II группе

таких пациентов было трое (10,7%). Почти у каждого пятого пациента после «незащищенного» тромболитического лечения за период от 10 до 17 дня пребывания в стационаре был зафиксирован рецидив инфаркта миокарда. Во II группе рецидивы возникали в 2,68 раз реже.

Таким образом, результаты клинического исследования показали, что применение Мексикора при тромболитической терапии инфаркта миокарда стрептокиназой способствует метаболической кардиопротекции как в процессе тромболитического лечения, так и после него. Введение Мексикора приводит к более полноценному восстановлению кардиогемодинамики и метаболизма больных с инфарктом миокарда, способствуя уменьшению количества осложнений заболевания на госпитальном этапе лечения.

**Таблица 7**

**Особенности клинического течения ОИМ у больных в зависимости от метода проведения тромболитической терапии**

Показатель	Стрептокиназа n(%)	Стрептокиназа + Мексикор n(%)
<b>Возобновление боли с введением наркотиков</b>		
До 24 часов	6 (23,1)	2 (7,1)
До 72 часов	5 (19,2)	3 (10,7)
4–7 суток	6 (23,1)	3 (10,7)
<b>Осложнения течения инфаркта миокарда в госпитальном периоде</b>		
Сердечная недостаточность II ФК	6 (23,1)	4 (14,2)
Сердечная недостаточность III ФК	2(7,7)	1 (3,5)
Формирование аневризмы	3 (11,5)	1(3,5)
Ранняя постинфарктная стенокардия	5(19,2)	3(10,7)
Рецидив инфаркта миокарда	5 (19,2)	2 (7,1)

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ВЫВОДЫ

Результаты экспериментально-клинического исследования эффективности применения Мексикора на этапах системной тромболитической терапии стрептокиназой у больных инфарктом миокарда позволяют заключить:

1. Особенностью метаболических изменений в миокарде при экспериментальном воздействии продуктами тромболитического лечения является сосуществование признаков как реперфузионного, так и ишемического повреждения. Вероятной причиной этого является микроэмболизация реперфузируемого коронарного русла агрегатами форменных элементов крови, освобождающимися при ферментативном лизисе тромба.

2. Для профилактики дизоксических изменений в миокарде, связанных с постишемической оксигенированной реперфузией и действием стрептокиназы, достаточным является превентивное использование 2 мг/кг Мексикора. Введение препарата в дозе от 4 мг/кг позволяет нивелировать негативные кардиальные эффекты и тромболитата.

3. Метаболическая защита Мексикором, осуществляемая до начала тромболитического лечения и на этапах его проведения, способствует уменьшению гиподинамических реакций кровообращения на реперфузионную терапию, сокращению частоты желудочковых аритмий III–IV градаций по Lown, увеличивает степень и качество коронарной деокклюзии.

4. Курсовое применение Мексикора после тромболитического лечения стрептокиназой позволяет уменьшить продолжительность болевого периода, сократить частоту возникновения ранней постинфарктной стенокардии и эпизодов сердечной недостаточности, а также замедлить развитие постинфарктной дилатации левого желудочка в госпитальный период лечения.