

Г.А.БОЯРИНОВ, д.м.н., профессор, Военно-медицинский институт, Нижний Новгород; А.А.УСАНОВА, к.м.н., профессор, И.С.КОТЛОВ, к.м.н., доцент, А.С.САУШЕВ, Медицинский институт Мордовского государственного университета, Саранск; А.П.КОМКОВ, к.м.н., МУЗ «Клиническая больница скорой медицинской помощи», Саранск

Эффективность Мексикора

В ПРОФИЛАКТИКЕ НЕГАТИВНЫХ ПОСЛЕДСТВИЙ РЕПЕРFUЗИИ ПРИ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ИНФАРКТА МИОКАРДА

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 [2, 6]. Своевременное восстановление коронарного кровотока позволяет уменьшить зону необратимого повреждения сердечной мышцы, улучшить сократительную способность сердца, снизить частоту осложнений и летальность [5, 10, 12, 14, 19]. 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 свободно-радикальному механизму, зачастую тяжелее ишемических [4, 8, 11]. Клинические проявления реперфузионного синдрома разнообразны — от обратимой миокардиальной дисфункции (станнирования) до увеличения зоны некроза с усугублением сердечной недостаточности [5, 6, 13]. 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 свободно-радикальных процессов, но и способствовать оптимизации энергопродукции в миокарде при ишемии-реперфузии [1, 3, 15].

Одним из указанных препаратов является Мексикор (2-этил-6метил, 3-гидроксипиридина сукцинат) — аналог мексидола, но с увеличенным количеством сукцината, который связан с антиоксидантом — эмоксипином с 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 [3, 9]. Эмоксипин способствует торможению свободно-радикальных процессов, а янтарная кислота позволяет поддерживать процессы ФАД-зависимого образования АТФ в кардиомиоците.

Сочетание в мексикоре 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 исследования — определить эффективность метаболической защиты сердечной мышцы мексикором у больных инфарктом миокарда при проведении тромболитической терапии стрептокиназой.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Было обследовано и пролечено 54 пациента с инфарктом миокарда в возрасте от 31 до 64 лет (средний возраст $51,2 \pm 5,5$ лет). Все больные были рандомизированы методом «случайных конвертов» на 2 группы: основную и контрольную. Состав обеих групп был сопоставим по возрасту пациентов, срокам инициации и локализации инфаркта миокарда, а также по имеющимся у них сопутствующим заболеваниям. Обследование и лечение представителей обеих клинических групп осуществлялось параллельно. Тромболитическая терапия проводилась по показаниям всем

обследованным больным (сроки начала — 78 ± 22 мин от начала ангинозного приступа) при поступлении в ОРИТ. Пациентам разъяснялась суть ее и возможные побочные эффекты, связанные с инфузией стрептокиназы. Перед началом ТЛТ вводился преднизолон 1 мг/кг. Общая доза вводимой за 1 ч стрептокиназы составляла 1500000 Мед. Первая группа (26 чел.) служила группой контроля. Представители ее, кроме тромболизиса, получали стандартное лечение [14, 18]. Пациентам II группы (28 человек) в дополнение к стандартной терапии, в том числе тромболитической, вводился Мексикор по схеме: перед началом тромболизиса внутривенно вводилось 5–6 мг/кг Мексикора. Затем на фоне инфузируемой стрептокиназы и после тромболизиса осуществлялась постоянная инфузия Мексикора со скоростью 1 мл (50 мг)/ч при помощи инфузомата. Постоянная инфузия проводилась в течение 3 суток. После перевода больных II группы в профильное отделение, они продолжали получать Мексикор в виде капсул по 200 мг 3 раза в день вплоть до выписки из стационара.

Результаты исследования сопоставлялись не только с результатами, полученными у представителей I группы, но и с таковыми у 28 больных с нестабильной стенокардией без признаков кар-

диореспираторной дисфункции (группа сравнения, стресс-норма). Степень достоверности отличий показателей от нормы изложения обозначена знаком r^1 , достоверность изменений по сравнению с исходными данными — r^2 , а достоверность межгрупповых различий — r^3 .

На протяжении 30, 60 мин тромболизиса, а также через 6 и 24 ч после него проводилась оценка параметров гемодинамики: АД сист, АД диаст, АД ср, ЧСС, СИ, УИ, ИУРЛЖ, ОПСС — с помощью аппаратно-программного комплекса АПКО-8-РИЦ (Казань, 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 сут и накануне выписки из стационара. Анализ активности КФК-МБ на этапах исследования производилось 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 тромболизиса, через 6, 24 и 72 ч после него. Изучалась динамика МДА плазмы и коэффициента антиоксидантной активности (по В.Б.Мартынюку и соавт., 1991).

В клиническом аспекте анализировалась частота развития осложнений в госпитальный период лечения. Оценивалась частота эпизодов сердечной недостаточности в зависимости от тяжести, ранней постинфарктной стенокардии, а также другие исходы: формирование острой аневризмы левого желудочка и развитие рецидива инфаркта миокарда.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием методов параметрического (t — критерий Стьюдента) и непараметрического (χ^2 — квадрат) анализа на ПК. Различие результатов считалось достоверным при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Первичное гемодинамическое обследование позволяло характеризовать тип кровообращения у пациентов как нормодинамический. Средние значения АДср, СИ, ОПСС, ИУРЛЖ у больных при поступлении в ОРИТ перед началом тромболитизиса не отличалось достоверно от нормы ($p^1 > 0,05$). При этом ни один из регистрировавшихся показателей не отличался между сравниваемыми группами ($p^3 > 0,05$). Начало введения нагрузочной дозы стрептокиназы (250 тыс. ед) с последующим переходом на расчетную скорость инфузии в течение 30 мин приводило к достоверному снижению УИ и СИ у пациентов (на 15,7 и 29,2%). Отмечалось также увеличение ОПСС на 20,3% ($p^2 < 0,05$). Несмотря на вазоконстрикцию, значение среднего АД уменьшалось с $90,14 \pm 3,8$ до $78,86$ мм Hg ($p^2 < 0,05$). На протяжении всего периода введения стрептокиназы полной стабилизации гемодинамических показателей не прослеживалось, хотя значение среднего АД у больных практически нормализовывалось ($85,41 \pm 3,7$ мм Hg, $p^{12} > 0,05$). Значения УИ и ИУРЛЖ оставались на этом этапе на 20,4 и 32,5%, соответственно, ($p^{12} < 0,05$) ниже исходных. Сердечный индекс у больных был также ниже исходного ($p^2 < 0,05$), но за рамки стресс-нормальных величин уже не выходил ($p^1 > 0,05$).

На фоне насыщения Мексикором, реактивные изменения гемодинамики на инфузию стрептокиназы были не столь выраженными. Через 30 мин тромболитизиса АДср у больных не имело тенденции к снижению, а через час оно превышало исходное на 8,1% ($p^{12} > 0,05$). Значения сердечной производительности были также относительно выше. Через 30 мин УИ во II группе составляло $32,4 \pm 2,1$ мл/м², СИ — $2,93 \pm 0,1$ л/мин/м², а через час они составляли $39,1 \pm 2,59$ мл/м² и $3,36 \pm 0,13$ л/мин/м² ($p^{12} > 0,05$; $p^3 < 0,05$). ИУРЛЖ как через 30 мин ($39,8 \pm 2,01$ кг/м²), так и к концу введения

стрептокиназы ($40,7 \pm 2,73$ кг/м²) более чем на 20% превышал значения, полученные в I группе ($p^3 < 0,05$). Через 3 ч после тромболитизиса среднее АД в обеих группах соответствовало исходному. В то же время УИ ($33,7 \pm 2,07$ мл/м²) и ИУРЛЖ ($33,8 \pm 2,05$ кг/м²) у пациентов I группы были достоверно ниже нормы. На протяжении суток постреперфузионного периода это положение сохранялось. Значения СИ, УИ и ИУРЛЖ в опытной группе были достоверно выше, чем в группе сравнения, соответственно, на 17,9, 16,5 и 18,7% ($p^3 < 0,05$).

Возникновение желудочковых нарушений ритма при тромболитической терапии является одним из закономерных проявлений реперфузии [17]. Мониторное наблюдение показало, что частота появления желудочковой тахикардии или экстрасистол III–IV градации (по V.Lowen) на фоне инфузии Мексикора была, соответственно, в 2,05 и в 2,18 раз меньше, чем при «незащищенном» тромболитизисе ($p^3 < 0,05$). 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% ($p^3 < 0,05$). Такая динамика, свидетельствующая о более низком уровне эктопической активности желудочков при тромболитизисе на фоне применения Мексикора, подтверждает мнение А.П.Голикова и соавт. [3] об антиаритмической активности препарата.

Хотя желудочковая эктопическая активность и сопровождает практически всегда проведение активной реокклюзионной терапии, она не является достоверным признаком реканализации коронарной артерии [7]. В качестве дополнительного критерия реперфузии нами оценивалась динамика суммарной элевации сегмента ST (ΣST) в информативных отведениях ЭКГ. При этом ΣST , зарегистрированную до начала лечения, принимали равной 100% и на этапах ведения больного регистрировали относительную динамику показателя.

Своевременное начало тромболитической терапии в большинстве случаев сопровождалось позитивной динамикой ΣST . По завершении тромболитизиса показатель составлял 67,5% от исходного, независимо от способа его проведения ($p^3 > 0,1$), что свидетельствовало об отсутствии прямого влияния Мексикора на активность стрептокиназы *in vivo*.

В то же время с началом реканализации инфаркт-зависимой артерии и улучшением перфузии в зоне ишемии Мексикор начинал проявлять кардиопротекторную активность. Уже через 2 ч от начала терапии общая элевация сегмента ST у пациентов II группы составляла $31,1 \pm 2,9\%$, а в I группе на этом этапе — $45,6 \pm 6,3\%$ от исходной

Таблица. Особенности клинического течения и осложнения инфаркта миокарда у больных в зависимости от метода проведения тромболитической терапии

	Группа 1 n=26 (%)	Группа 2 n=28 (%)
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)

($p^3 < 0,05$). К третьим суткам значения ΣST составляли, соответственно, $12,6 \pm 3,95\%$ в I группе и $4,8 \pm 1,3\%$ во II группе ($p^3 < 0,05$).

Известно, что в динамике лечения инфаркта миокарда формирующееся ремоделирование стенки левого желудочка, приводящее к прогрессирующему увеличению его полости, является ранним признаком снижения его сократительной способности. Наше исследование показало, что даже на фоне проведенного в установленные сроки тромболитизиса не удается предотвратить последующее увеличение полости левого желудочка. Если на первые сутки у представителей I группы КДО ЛЖ составлял $128 \pm 8,32 \text{ см}^3$, то перед выпиской из стационара показатель соответствовал $139 \pm 6,21 \text{ см}^3$ ($p^1 < 0,05$). У пациентов II группы к моменту выписки КДО ЛЖ ($123 \pm 5,49 \text{ см}^3$) был достоверно меньше ($p^3 < 0,05$). Если на этапах лечения у больных I группы ФВ ЛЖ лишь сохранялась на уровне, достигаемом еще при тромболитизисе, то на фоне кардиопротекции Мексикором ФВ ЛЖ к концу лечения ($59,1 \pm 2,35\%$) достигала нормальных значений ($57,7 \pm 2,16\%$).

Измерение изомера КФК-КФК-МБ является высокоспецифичным тестом для мониторинга повреждения сердечной мышцы при инфаркте миокарда [16]. На исходном этапе исследования средние значения КФК-МБ между I и II группами не отличались, составляя $28,6 \pm 1,44$ ед. и $30,9 \pm 1,62$ ед. соответственно ($p > 0,05$). В процессе введения стрептокиназы активность фермента не изменялась. Через 6 ч после тромболитизиса был зафиксирован рост показателя, более выраженный во II группе. На следующие сутки уровень КФК-МБ превышал норму в I группе на $373,1\%$, а во II группе составлял $419,7\%$ от нее ($p^3 > 0,05$). В дальнейшем активность КФК снижалась, но более быстро во II группе. Через 3 сут значение показателя со-

ставляло $54,3 \pm 3,68$ ед в I группе и $31,4 \pm 2,44$ ед во II группе ($p^3 < 0,05$). 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 [7].

Проведение «незащищенного» тромболитизиса уже к моменту его завершения приводило к увеличению содержания МДА в плазме крови больных с $5,02 \pm 0,11$ до $6,24 \pm 0,13$ мкмоль/л ($p^1 < 0,05$). Степень нарастания МДА при параллельном введении Мексикора была ниже. По окончании введения стрептокиназы его уровень соответствовал $5,18 \pm 0,21$ мкмоль/л ($p^1 > 0,05$; $p^3 < 0,05$). Через 6 ч и на протяжении последующих 3 сут концентрация малонового диальдегида в плазме пациентов контрольной группы была достоверно повышена ($p^1 < 0,05$).

Коэффициент антиоксидантной активности плазмы при проведении тромболитизиса в контрольной группе уменьшался, составляя через 6 ч $1,29 \pm 0,02$ ед ($p^1 < 0,05$). Тенденция к спонтанному восстановлению антиоксидантного потенциала стала намечаться лишь к концу 3-х 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 через 6 ч и до конца исследования концентрация МДА в плазме крови пациентов II группы определялась в пределах субнормальных значений ($p^1 > 0,05$; $p^3 < 0,05$).

Весомым обстоятельством, свидетельствовавшим о целесообразности использования Мексикора при тромболитической терапии (табл.), яв-

лялось снижение количества осложнений. Так, за период лечения в стационаре на фоне применения Мексикора уменьшилось количество острых эпизодов левожелудочковой недостаточности с 31,8 до 17,7%. 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 3 (10,7%). Почти у каждого 5-го пациента после «незащищенного» тромболизиса за период от 10 до 17 дней пребывания в стационаре был зафиксирован рецидив инфаркта миокарда. Во II группе рецидивы возникали в 2,68 раз реже.

Таким образом, применение Мексикора при тромболитической терапии инфаркта миокарда стрептокиназой способствует метаболической кардиопротекции как в процессе тромболизиса, так и после него. Введение Мексикора в посттромболитическом периоде приводит к более полноценному восстановлению кардиогемодина-

мики и метаболизма больных с инфарктом миокарда, способствует уменьшению количества осложнений заболевания на госпитальном этапе лечения.

ВЫВОДЫ

Метаболическая защита Мексикором, осуществляемая до начала тромболизиса и на этапах его проведения, способствует уменьшению гемодинамических реакций кровообращения на реперфузионную терапию, сокращению частоты желудочковых аритмий III—IV градации по Lown, увеличивает степень и качество коронарной деокклюзии.

Курсовое применение Мексикора после реперфузионной терапии позволяет повысить степень антиоксидантной защиты больных инфарктом миокарда, сократить частоту возникновения ранней постинфарктной стенокардии и количество острых осложнений инфаркта миокарда на госпитальном этапе лечения.

P

ЛИТЕРАТУРА

- Акимова А.Г., Полумисков В.Ю. Перспективы применения миокардиальных цитопротекторов в кардиологической практике. // Terra medica nova, 2005. — №4. — С. 6—9.
- Амосова Е.Н., Дыкун Я.Н., Мишалов В. Г. Руководство по тромболитической терапии — К: IT-studio, 1998. — 129 с.
- Голиков А.П., Михин В.П., Полумисков В.Ю. Эффективность цитопротектора мексикора в неотложной кардиологии. // Терапевтический архив, 2004. — Т.76, №4. — С. 60—65.
- Демуров Е.А., Игнатова В.А. Метаболические и нейрогуморальные механизмы ишемических повреждений миокарда. — М: Медицина, 1985. — 160 с.
- Иоселиани Д.Г., Колединский А.Г., Кучкина Н.В. Возможно ли ограничение реперфузионного повреждения кардиомиоцитов при эндovasкулярном восстановлении кровотока в инфарктотетственной артерии путем внутрикоронарного введения метаболических цитопротекторов? // Международный журнал интервенционной кардиоангиологии, 2006. — №11. — С. 11—15.
- Карпов Р.С., Марков В.А., Демьянов С.В., Репин А.Н., Балахнова М.В. Реперфузионная терапия в лечении острой левожелудочковой недостаточности при инфаркте миокарда. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2004. — №3, С. 43—51.
- Лаврентьева Т.А., Чернцов В.А., Господаренко А.А. Применение современных информационных технологий в прогнозировании вероятности наступления реперфузии у больных инфарктом миокарда после тромболитической терапии. // Медицинская информатика накануне 21 века: Тез. докл. Всероссийской научной конференции. — СПб., 1997. — С. 188—189.
- Литвицкий П.Ф., Сандриков В.А., Демуров В.А. Адаптивные и патогенные эффекты реперфузии и реоксигенации миокарда. — М.: Медицина, 1994. — 318 с.
- Лукьянова Л.Д. Метаболические эффекты 3-оксипиридина сукцината. // Хим. фарм. Журнал, 1990. — № 8. — С. 8—11.
- Морозова О. В., Бескровный С. Н. Реперфузия при инфаркте миокарда — оценка прогнозов. // Актуальные вопросы современной медицины: Тез. Докл. XII научно-практической конференции врачей 23—25 апреля 2002. — Новосибирск, 2002. — С. 185—186.
- Пархоменко А.Н. Брыль Ж. В. Патологические механизмы ишемического и реперфузионного повреждения миокарда в экспериментальных и клинических исследованиях. Украинский кардиологический журнал, 2000. — №5/6. — С. 95—99.
- Рысев А.В. Опыт использования системного тромболизиса в лечении острого коронарного синдрома. // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости, 2007. — № 2. — С. 64—68.
- Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. «Спящий миокард» и «оглушенный миокард» как особые формы дисфункции левого желудочка у больных ишемической болезнью сердца. // Кардиология, 1997. — №2. — С. 98—101.
- Сыркин А.Л. Инфаркт миокарда — М: Медицина, 2003. — 398 с.
- Чазов Е.И. Инфаркт миокарда — прошлое, настоящее и некоторые проблемы будущего. // Сердце, 2002. — № 1. — С. 6—8.
- Alpert J.C., Thygesen K. Myocardial Infarction Redefined — A Consensus Document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. // JACC, 2000. — V.36, №3. — P. 959 — 969.
- Aufderheide T.P. Arrhythmias associated with acute myocardial infarction and thrombolysis // Emerg. Med. Clin. N. Amer., 2003. — V.36, №3. — P. 583—600.
- Thompson C.R. The treatment of heart failure. The task Force of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. // Eur. Heart J., 2003. — V 18. — P. 736—753.
- Mahon N., O'rorke C., Codd M. Hospital mortality of acute myocardial infarction in the thrombolytic era. // Heart, 1999. — V. 81. — P. 478—482.