



ОТЧЕТ

о научно-исследовательской работе по оценке непосредственных и отдаленных результатов применения лекарственного препарата МЕКСИКОР (капсулы 0,1 и 5% раствор для инъекций в ампулах по 2 мл, регистрационный номер Р № 001245/01) и его безопасности в комплексной терапии больных острым коронарным синдромом.

Актуальность исследования

Совершенствование методов лечения ишемической болезни сердца является самой актуальной проблемой современной кардиологии. Известные сегодня противоишемические средства не способны сохранять целостность морфологических структур и улучшать метаболизм кардиомиоцита в условиях острой или хронической ишемии. Исключением является триметазидин (предуктал), цитопротективные свойства которого доказаны. Другой группой лекарственных средств, обладающих подобными эффектами являются антиоксиданты. В основе их действия лежит способность тормозить свободнорадикальные процессы, что приводит к снижению повреждающего действия свободных радикалов на мембрану сердечной клетки. В этой связи отечественный препарат мексикор, обладающий мембранопротективной и антиоксидантной активностью, предоставляет новые возможности в лечении острых ишемических расстройств венозного кровообращения сердца. Кроме этого большинство из этих препаратов способны уменьшать функциональную активность тромбоцитов, повышать стабильность мембран эритроцитов, увеличивать их деформируемость, предупреждать сладж-синдром. В настоящее время эта сторона действия мексикора малоизвестна, особенно у больных с острыми проявлениями ишемической болезни сердца.

Цель исследования

Цель работы - показать влияние мексикора на реологические свойства крови у больных нестабильной стенокардией и первичным инфарктом миокарда с Q-зубцом; оценить непосредственные и отдаленные результаты, безопасность применения мексикора в комплексной терапии больных с острым коронарным синдромом.

Материалы и методы исследования

Обследован 51 больной с острым коронарным синдромом (ОКС). Все больные мужчины в возрасте $51,4 \pm 2,4$ года. В исследование не включались пациенты, перенесшие операцию аорто-коронарного шунтирования, баллонную ангиопластику коронарных артерий, больные с выраженными артериальной гипертензией и сахарным диабетом, тяжелыми сопутствующими заболеваниями. До и во время исследования больные не получали антиоксиданты, предуктал, глюкозо-инсулин-калиевую смесь и другие медикаменты, влияющие на метаболизм миокардиоцитов

После оценки критериев включения и исключения больные методом «конвертов» были разделены на две группы. В основную группу, где использовался мексикор, вошли 27 больных, в контрольную (плацебо) - 24 человека. У 12(44,4%) пациентов основной группы и 11(45,8%) контрольной диагностирован крупноочаговый инфаркт миокарда(ИМ), у остальных - нестабильная стенокардия(НСК), 15 и 13 больных соответственно. Все больные с НСК относились к ШВ классу по классификации С. W. Hamm, E. Braunwald, 2000.

Больным основной группы введение мексикора осуществлялось в течение $5 \pm 1,1$ дней внутривенно капельно по 400-600 мг в сутки. В последующем пациенты переводились в кардиологическое отделение, где продолжали прием препарата внутрь в дозе 300 мг/сут. Больные группы контроля внутривенно и перорально получали плацебо. Длительность стационарного периода составила $18 \pm 2,9$ дней, амбулаторного - 4 месяца от начала лечения.

Обследование пациентов и динамический контроль осуществлялись в соответствии с протоколом. Эффективность лечения оценивалась путем сравнения результатов клинического, лабораторного и инструментального наблюдения за каждым больным до и на протяжении 4 месяцев от начала терапии. Анализировали длительность болевого синдрома, частоту его рецидивов, нарушений сердечного ритма, изменения ЭКГ, у больных инфарктом миокарда -

активность и продолжительность ферментативного ответа. Наряду с этим проводилось исследование агрегационной активности тромбоцитов, реологических свойств крови, показателей коагулограммы, изучались изменения липидного профиля крови. По данным ЭхоКГ анализировали изменения фракции выброса, размеров камер сердца, подвижности его стенок, рассчитывали индекс нарушения локальной сократимости (ИНЛС) как отношение суммы баллов оценки сегментов левого желудочка с нарушенной сократимостью к количеству оцениваемых сегментов.

Для статистической обработки данных использовали стандартные методы вариационной статистики: вычисление средних значений (M) и стандартных отклонений (m). Достоверность различий оценивали с помощью критерия t Стьюдента.

Результаты исследований

По данным клинического наблюдения у больных ИМ основной и контрольной групп не обнаружено существенной разницы в выраженности и сроках прекращения болевого синдрома, явившегося причиной госпитализации. В течение первых часов он был купирован у 9(75,0%) больных первой группы и 8(72,7%) больных второй. В тоже время у больных, получающих мексикор, после купирования ангинозного статуса "остаточные" боли отсутствовали. В то время как в контрольной группе у большинства (54,5%) больных в первые дни наблюдались неприятные ощущения в области сердца и за грудиной. Отличалась и частота рецидивирования загрудинных болей. Если в первой группе боли за грудиной периодически повторялись на протяжении первых трех суток всего лишь в 2(16,6%) случаях, то во второй группе в 7(63,6%) случаях ($p=0,02$).

Формирование отрицательного зубца T и снижение сегмента ST до изолинии в исследуемой группе происходило на $6\pm 1,7$ сутки от начала заболевания, подобная динамика ЭКГ в контрольной группе регистрировалась только на $11\pm 4,1$ день ($p=0,02$). Среди больных, получавших мексикор не было случаев рецидива ИМ. В контрольной группе у 3(27,2%) больных выявлено расширение зоны инфарктирования миокарда, на что указывало появление нового подъема сегмента ST ЭКГ в соседних с участком некроза миокарда отведениях после очередного приступа загрудинной боли, повышение активности ферментов. Возникновение нарушений сердечного ритма (желудочковые и наджелудочковые аритмии, трепетание и мерцание предсердий) в исследуемой группе наблюдалось в 2(16,7%) случаях, в контрольной группе эти осложнения встречались в два раза чаще - 4(36,4%).

Среди больных НСК на фоне внутривенного введения мексикора у 11(73,3%) пациентов основной группы ангинозные приступы прекратились. У остальных пациентов этой группы количество приступов стенокардии уменьшилось. В контрольной группе в первые дни лечения боли за грудиной не возобновлялись у 7(53,8%) больных ($p=0,047$).

В целом по окончании лечения мексикором число приступов стенокардии у больных снизилось с $17,6\pm 2,7$ до $3,2\pm 0,8$ ($p<0,01$) в неделю. По данным повторных велоэргометрий обнаружено достоверное увеличение максимальной мощности нагрузки с $66\pm 5,5$ до $91,2\pm 3,5$ Вт. В отличие от группы больных, принимавших мексикор, у пациентов контрольной группы произошло менее существенное клиническое улучшение к моменту завершения исследования. В среднем у них возникало $5,8\pm 1,6$ приступов стенокардии в неделю вместо $19,1\pm 2,1$ в начале исследования. Величина пороговой нагрузки в этой группе больных увеличилась менее значимо - с $67,4\pm 2,9$ до $75,5\pm 3,3$ Вт.

При изучении показателей агрегации тромбоцитов у больных обеих групп обнаружено достоверное увеличение степени агрегации, ускорение времени достижения максимума агрегации, отсутствие или извращение фазы дезагрегации по сравнению с нормальными значениями. В случаях применения мексикора показатели функциональной активности тромбоцитов улучшались. В 16(59,3%) наблюдениях лечение мексикором привело к нормализации фазы дезагрегации. Это свидетельствовало об обратимости процесса агрегации

и разрушении пластинчатых микротромбов на фоне применения исследуемого препарата. Одновременно у больных второй группы сохранялась выраженная наклонность тромбоцитов к агрегации или эти нарушения усиливались (таблица 1).

Таблица 1

Влияние лечения мексикором на функциональную активность тромбоцитов (M±m)

| Показатели | Основная группа (n=27) | | Контрольная группа (n=24) | | P |
|---|------------------------|---------------|---------------------------|---------------|-------|
| | До лечения | После лечения | До лечения | После лечения | |
| Количество тромбоцитов $\times 10^9/\text{л}$ | 245,4±36,2 | 231,9±38,9 | 247,8±37,6 | 239,9±41,2 | нд |
| Скорость агрегации, ед.экст/мин | 5,56±0,61 | 4,42±0,68 | 5,64±0,71 | 7,47±0,53 | 0,001 |
| Скорость дезагрегации, ед.экст/мин | 0,74±0,04 | 2,44±0,06 | 0,72±0,06 | 1,15±0,07 | 0,001 |
| Степень дезагрегации тромбоцитов, % | 11,38±1,31 | 25,31±1,07 | 11,49±1,42 | 11,88±1,19 | 0,001 |

Примечание: P - различие между группами после лечения.

В обоих исследуемых группах больных при исследовании до начала лечения вискозиметрические свойства крови были повышены. В дальнейшем на фоне лечения мексикором обнаружено достоверное снижение показателей минимального напряжения сдвига(τ) и вязкости цельной крови(η) при всех скоростях сдвига. Все это указывало на существенное улучшение текучих свойств цельной крови. В контрольной группе больных регистрировались противоположные изменения, отражающие усугубление вискозиметрических расстройств (таблица 2).

Таблица 2

Влияние лечения мексикором на минимальное напряжение сдвига и показатели вязкости цельной крови ($M \pm m$)

| Показатели | До лечения (n=27) | После лечения (n=27) | До лечения (n = 24) | После лечения (n = 24) |
|------------------------------|-------------------|----------------------|---------------------|------------------------|
| | основная группа | | контрольная группа | |
| η , дин/см ² | 369,1 \pm 45,6* | 323,3 \pm 9,5 | 369,8 \pm 145,1 | 366,8 \pm 44,7** |
| Л, 1сП | 51,7 \pm 4,1* | 44,6 \pm 6,1 | 54,3 \pm 6,1 | 53,8 \pm 4,4** |
| Л, 9сП | 9,21 \pm 0,82* | 8,33 \pm 10,68 | 9,32 \pm 0,81 | 9,6 \pm 0,85** |
| Л, 25сП | 5,31 \pm 0,37* | 4,55 \pm 0,39 | 6,94 \pm 0,4 | 6,23 \pm 10,41** |
| Л, ЮОсП | 3,04 \pm 0,14* | 2,42 \pm 0,12 | 3,01 \pm 0,12 | 2,85 \pm 0,11** |
| Л, 256сП | 2,3 \pm 0,12* | 1,83 \pm 0,11 | 2,47 \pm 0,16 | 2,28 \pm 0,15** |

*- достоверные $p < 0,01$ различия до и после лечения внутри групп;

** - достоверные $p < 0,01$ различия после лечения между группами.

При изучении результатов исследования липидного профиля крови у одинакового числа пациентов каждой группы 4(26,7%) и 3(23,1%) соответственно наблюдалось снижение уровня холестерина крови на 0,4-0,3 ммоль/л за счет липопротеидов низкой плотности (ЛНП). Известно, что такие преходящие изменения липидного «зеркала», в отличие от больных хронической ИБС, типичны для больных с острым коронарным синдромом независимо от применения липидкорректирующих средств. Однако к окончанию 4-х месячного периода наблюдения у больных первой группы благоприятные изменения ЛНП не только сохранялись, но и обнаруживались еще у 12(44,4%) больных, в то время как у лиц второй группы они исчезли.

В первые сутки от момента развития болевого синдрома показатели ЭхоКГ, характеризующие глобальную и сегментарную сократимость левого желудочка, систолический и диастолические объемы, не имели достоверных различий у больных обеих исследуемых групп. К моменту окончания исследования у больных, принимавших мексикор существенно улучшилась сократительная функция левого желудочка, уменьшилось число гипокинетичных сегментов, достоверно меньше были систолический и диастолический объемы левого желудочка (таблица 3).

Показатели гемодинамики у больных сравниваемых групп по данным ЭхоКГ по окончании лечения (M±m)

| Признак | До лечения | После лечения | До лечения | После лечения |
|------------------|-----------------------|---------------|--------------------------|---------------|
| | Основная группа(п=27) | | Контрольная группа(п=24) | |
| КСО, мл | 91,1± 12,1 | 65,8± 13,2* | 87,1± 10,1 | 87,9± 11,3* |
| КДО, мл | 174,3±9,7 | 142,5± 12,2* | 179,2±8,8 | 171,1±12,7* |
| ФВ, % | 46,5±8,1 | 54,8±6,4* | 45,7±5,5 | 47,9±9,9* |
| ИНЛС, условн.ед. | 1,81±0,11 | 1,49±0,08* | 1,85±0,07 | 1,78±0,1* |

Примечание: *- достоверные $p < 0,05$ различия после лечения между группами; КСО - конечный систолический объем, КДО - конечный диастолический объем, ФВ - фракция выброса, ИНЛС - индекс нарушения локальной сократимости сегментов левого желудочка.

Выявленные изменения свидетельствуют об уменьшении объема «оглушенного» и/или гибернированного миокарда и замедлении процессов ремоделирования левого желудочка сердца у больных, дополнительно получавших мексикор.

Исследование безопасности препарата на основании динамического клинического наблюдения и опроса пациентов не выявило побочных эффектов и осложнений, которые можно было бы связать с использованием мексикора.

Выводы

1. Использование мексикора в комплексном лечении больных с острым коронарным синдромом (первые 5 дней - внутривенно по 400 - 600 мг/сут, последующие 4 мес - внутрь по 100 мг в сутки) приводит к уменьшению выраженности болевого синдрома, предупреждает его рецидивы, способствует быстрой клинической и электрокардиографической стабилизации больных.
2. Дополнение традиционного лечения ОКС мексикором снижает функциональную активность тромбоцитов, устраняет синдром повышенной вязкости крови, что приводит к улучшению перфузии периинфарктной зоны, предупреждает расширение области некроза миокарда и уменьшает степень постинфарктного ремоделирования левого желудочка сердца.

Заключение

Отечественный цитопротектор и антиоксидант мексикор в составе комплексного лечения больных с ОКС способствует быстрой клинической стабилизации больных, предупреждает расширение области некроза миокарда и ограничивает степень постинфарктного ремоделирования левого желудочка сердца. Все это благоприятным образом сказывается на прогнозе ИБС и определяет необходимость включения мексикора в стандарт лечения этой категории больных.

Начальник кардиологического центра ГВКГ им. Н.Н. Бурденко
доктор медицинских наук, полковник м/с

Чернов С. А.

Начальник 39 отделения кардиологического центра ГВКГ им. Н.Н.Бурденко кандидат
медицинских наук, полковник м/с

Соколянский Н.В.

