

«Утверждаю»
Директор ФГУ НИИ кардиологии
им. В.А. Алмазова Росздрав
член-корр. РАМН, д.м.н.,
проф. Шляхто Е.В.

«27» июля 2005 г.

ОТЧЕТ

**«ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ПРЕПАРАТОМ «МЕКСИКОР»
(ЭкоФармИнвест) В СУТОЧНОЙ ДОЗЕ 300 МГ ПАЦИЕНТОВ С
ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ЖЕЛУДОЧКОВЫМИ
НАРУШЕНИЯМИ РИТМА»**

КЛИНИЧЕСКАЯ БАЗА ИССЛЕДОВАНИЯ:

Лаборатория клинической физиологии кровообращения и лаборатория холтеровского мониторирования ФГУ НИИ кардиологии им. В.А. Алмазова Росздрав, ЦНИИРИ.

ИССЛЕДОВАТЕЛЬ:

зав. лабораторией клинической физиологии кровообращения, зав. лабораторией холтеровского мониторирования ФГУ НИИК им. В.А. Алмазова Росздрав, к.м.н., Трешкур Т.В.

СОИССЛЕДОВАТЕЛИ: к.м.н. Полумисков В.Ю., к.м.н. Пармон Е.В., к.м.н. Рыжкова Д.В., к.м.н. Цай Н.В., Лившиц Н.И., Михайлов Е.Н., Овечкина М.А.

**Санкт-Петербург
2004-2005 гг.**

Список использованных сокращений

АА – антиаритмический
ААП – антиаритмические препараты
АТФ – аденозинтрифосфорная кислота
ВС – внезапная смерть
ВЭМ – велоэргометрия
ГБ – гипертоническая болезнь
ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка
ЖА – желудочковая аритмия
ЖК – жирные кислоты
ЖТ – желудочковая тахикардия
ЖЭК – желудочковый эктопический комплекс
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИКД – имплантированный кардиовертер-дефибриллятор
ЛЖ – левый желудочек
М – Мексикор
НАД - никотинамиддинуклеотид
ПЭТ – позитронная эмиссионная томография
РФП – радиофармацевтический препарат
ИМ – инфаркт миокарда
ОКС – острая коронарная недостаточность
ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография
СД – сахарный диабет
ССС – сердечно-сосудистая система
СТ – стенокардия
ФАД – флавинадениндинуклеотид
ФЖ – фибрилляция желудочков
ФК – функциональный класс
ФН – физическая нагрузка
ХМ – холтеровское мониторирование
ЭКГ – электрокардиограмма

«... лечение вправе рассматриваться как новая болезнь, отрицательные последствия которой для больного должны быть значительно меньшими, чем причиняемые основным заболеванием. Это в особенности справедливо по отношению к ААП, так как их прием часто связан с существенным риском. В ряде случаев ятрогенное заболевание может быть гораздо тяжелее основного».

Zipes (1988 г.)

Введение

Без преувеличения можно сказать, что аритмология представляет собой самую сложную область кардиологии. Более того, аритмии сердца – серьезнейшая социальная, экономическая и, прежде всего, медицинская проблема.

Несмотря на значительный прогресс, достигнутый в лечении ИБС, коронарная болезнь составляет примерно 75-80% среди всех заболеваний, приводящих к ВС. Основной причиной ВС у больных ИБС является ФЖ, и роль ЖА высоких градаций, как важнейшего маркера электрической нестабильности миокарда, общепризнанна. Желудочковые тахиаритмии у больных с ИБС по опасности занимают пальму первенства среди всех прочих аритмий. Кроме того, проблема лечения, столь распространенных у больных ИБС аритмий, остается одной из нерешенных в кардиологии.

Касаясь вопросов лечения ЖА, следует отметить, что выбор ААП, рекомендованных к применению у больных ИБС в ряде руководств и пособий, весьма невелик. После публикации результатов многоцентровых исследований, именуемых CAST I и CAST II (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial – Исследование по Купированию Аритмий Сердца), показавших, что при лечении больных ИБС с желудочковыми нарушениями ритма ААП I класса летальность была выше, чем у пациентов, не получавших эти препараты, список ААП стал еще меньше. Известное высказывание, о том, что теперь все надежды АА терапии в преддверии появления новых препаратов возлагаются на амиодарон, d/l-сotalол и β -адреноблокаторы (Singh B.N., Lazzara R., 1996 г.) распространилось в переводе и в отечественной литературе, внеся определенную смуту в умы кардиологов. Трудно себе представить, что в арсенале аритмолога есть только три препарата, к тому же не лишенных серьезных побочных эф-

фектов и имеющих массу противопоказаний. Это было доказано исследованиями последнего десятилетия – CASCADE, BASIS, GESICA, CAMIAT, EMIAT, ESVEM, SWORD, MAPHY, CIBIS-I-II, CASH и др. Но несмотря на оптимистичные результаты, у этих ААП имеются ряд серьезных противопоказаний и многочисленные побочные эффекты. Помимо всего, амиодарон и соталол обладают проаритмогенными свойствами, а при длительном приеме этих препаратов наблюдается феномен «ускользания от терапии».

Несовершенство консервативной терапии привело к бурному развитию хирургической, инвазивной аритмологии.

Одним из методов профилактики внезапной сердечной смерти, принятым во всем мире, является ИКД. Ежегодно в США используется более 30 000 ИКД (137 на миллион населения). В России эта цифра несоизмеримо меньше, что обусловлено высокой стоимостью импортных аппаратов и отсутствием отечественных. Однако ИКД – мера паллиативная, проблему ВС она все равно не решает.

Другим способом, предложенным для лечения ЖА высоких градаций, является катетерная деструкция аритмогенного очага, которая стала широко применяться во всем мире. В то же время в последние годы появились сообщения о рецидивировании аритмии в отдаленные послеоперационные сроки, образовании новых очагов эктопической активности миокарда, что требует повторного вмешательства или усиления АА терапии. Кроме того, эффективность хирургического лечения аритмий снижают определенные технические сложности точного выявления зоны аритмогенеза.

В России пока основным методом лечения ЖА, в том числе и у больных ИБС, остается консервативный.

Ввиду отсутствия общепринятых рекомендаций по данной проблеме, мы полагаем, что собственный опыт по ведению пациентов с ЖА, накопленный нами за последние 20 лет, основанный на знании причин аритмии, индивидуальных особенностей больного, а главное, с учетом возможностей отечественного здравоохранения, не должен оставаться без внимания [16,17,18].

Известно, что в основе широко используемой клиницистами клинико-электрокардиографической классификации T. Bigger и J. Morganroth (1990 г.) лежит деление ЖА на опасные, потенциально опасные и неопасные, в зависимости от наличия или отсутствия органической патологии миокарда. Поэтому поставить правильный диагноз – это означает решить судьбу больного, ибо “Qui bene diagnoscit, bene curat”. Это не только ответ на вопрос: “Лечить или не лечить?”, но во многом и “Чем лечить?” Так, обнаружив при обследовании пациента признаки ИБС, выяснив, что аритмия сопровождает ишемию миокарда (стенокардию и ишемические изменения сегмента ST), мы направляем все свои усилия на реваскуляризацию миокарда (хирургическую или консервативную).

Однако прежде чем обсуждать лечение ЖА у больных ИБС, в первую очередь необходимо решить вопрос о том, какие именно ЖА у больных ИБС, представляют наибольшую опасность для жизни? До сих пор это является предметом дискуссии. Дело в том, что система градаций ЖА, разработанная V. Lown и M. Wolf (1971 г.) для больных с ИМ, а в последующем ее модификация W. McKenna (1981 г.), неоправданно были распространены на всех людей, имеющих нарушения ритма. В отрыве от заболевания, на фоне которого протекает аритмия, риск-стратификация стала представлять собой лишь ЭКГ характеристику ЖА. Более современная прогностическая классификация T. Bigger и J. Morganroth также не полностью применима к ЖА у больных ИБС. В данной классификации, к сожалению, нет такой рубрики, где отражалась бы ЖА в зависимости от фоновой клинической ситуации: в покое или при ФН, в сопровождении СТ и/или ишемических изменений на ЭКГ. Нет и четкого понятия ишемических ЖА, поэтому любая желудочковая эктопия у пациентов с ИБС рассматривается как потенциально опасная, ибо считается, что в 75-90% случаев ВС больных ИБС причиной являются желудочковые нарушения ритма. В наших публикациях этому вопросу всегда уделялось пристальное внимание, и приводились доказательства, что прогностически неблагоприятными следует считать те ЖА, которые непосредственно индуцируются ишемией миокарда. Эктопический очаг, расположенный в зоне ишемии, представляет большую опасность в силу того, что в ишемизированной зоне снижается порог ФЖ. Мы представляли данные, свидетель-

ствующие о том, что улучшение кровоснабжения миокарда, опосредованно оказывает и АА [16].

Поэтому, исходя из очевидной сложности проблемы лечения прогностически неблагоприятных ЖА, продолжается интенсивный поиск новых методов лечения аритмий, а также безопасных и лишенных побочных эффектов ААП, что особенно актуально для пациентов с поражением коронарного русла.

Метаболизм миокарда в норме и в условиях ишемии

Поднимая столь важную проблему ишемических ЖА, необходимо учитывать особенности аритмогенеза в условиях ишемии. Известно, что для обеспечения своих энергетических потребностей сердце способно утилизировать различные субстраты. При этом основными из них для синтеза АТФ, как главного источника энергии для всех внутриклеточных процессов, являются ЖК и углеводы (в основном, глюкоза). В нормальных физиологических условиях их утилизация сбалансирована и зависит от доступности данных веществ.

После того, как все эти субстраты будут расщеплены до ацетильных фрагментов (два атома углерода в молекуле), они включаются в единый цикл трикарбоновых кислот (цикл Кребса), протекающий внутри митохондрий.

Переработка углеводов и ЖК в АТФ происходит следующим образом:

У взрослых здоровых людей углеводы используются для производства 10-40% энергии, вырабатываемой митохондриями [20]. Основными источниками энергии углеводной структуры являются глюкоза, гликоген и лактат (молочная кислота).

Катаболизм (распад) углеводов может протекать по двум направлениям – анаэробный гликолиз и окислительное фосфорилирование. Гликолиз – это последовательность биохимических реакций, в которых происходит расщепление глюкозы до пирувата и образуется небольшое количество АТФ (обычно вклад гликолиза в общий объем энергопродукции в миокарде в аэробных условиях, т.е. в условиях нормального коронарного кровотока, составляет не более 10%).

В норме получившийся лактат переводится в пируват, который превращается в ацил-кофермент А (ацил-КоА), который, в свою очередь, переносится через митохондриальную мембрану и в митохондриальном матриксе превращается в ацетил-

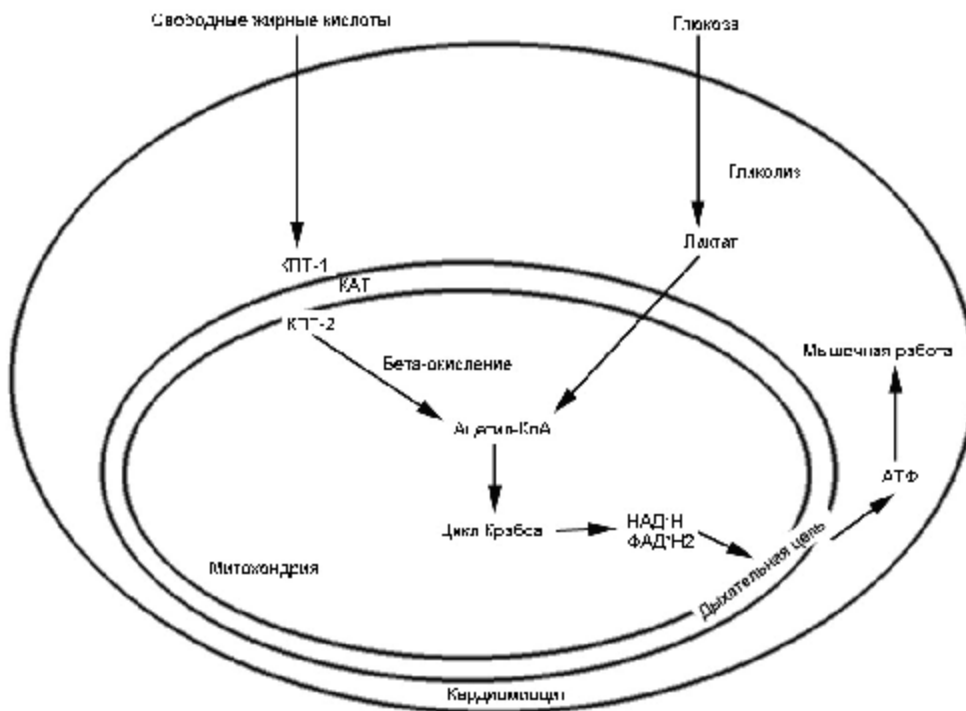
КоА (рис. 1). Ацетил-КоА вступает в цикл Кребса, в процессе которого происходит накопление протонов водорода в виде соединений НАД*Н и ФАД*Н₂ (Рис. 2).

Далее, на внутреннем слое митохондриальной мембраны через так называемую «дыхательную цепь» с участием энергии накопленных протонов происходит синтез молекул АТФ (Рис. 1).

ЖК также являются источником ацетил-КоА для цикла Кребса и, в конечном итоге, синтеза молекул АТФ. Для миокарда ЖК, по-видимому, являются более предпочтительным субстратом, так как они обеспечивают выработку от 60 до 80% всего АТФ в миокарде [21]. Однако, в сравнении с углеводами, ЖК требуют примерно на 10% больше кислорода для образования одного и того же количества молекул АТФ, что в ситуации, сопровождающейся ишемией, может быть не очень выгодно для миокардиальной мышцы.

Чтобы ЖК попала в цикл Кребса, её сначала нужно транспортировать внутрь митохондрии. Длинноцепочечные молекулы ЖК поступают в митохондриальный матрикс путем активного транспорта с помощью карнитинового челночного механизма, состоящего из карнитин-ацилкарнитинтранслоказы и двух типов карнитин-пальмитоилтранслоказ (Рис. 1).

Рис.1. Энергетический метаболизм кардиомиоцита.



КПТ-1 – карнитин-пальмитоил-трансфераза 1 типа.

КПТ-2 – карнитин-пальмитоил-трансфераза 2 типа.

КАТ – карнитин-пальмитоил-трансфераза.

Рис. 2. Схема цикла Кребса.



При ишемии интенсивность гликолиза увеличивается, однако если он не сопряжен с дальнейшей утилизацией продуктов гликолиза (с окислительным фосфорилированием), в клетках происходит накопление лактата и протонов водорода. Быстрая активация гликолиза при ишемии может иметь даже негативные последствия, если параллельно не увеличивается активность окислительного фосфорилирования [22].

При развитии ишемии в первую очередь подавляется активность НАД-зависимых оксидаз (дегидрогеназ) цикла Кребса при начальном сохранении активности ФАД-зависимой сукцинат-оксидазы, ингибирующейся при более выраженной гипоксии.

Во время ишемии миокарда, без полного прекращения кровотока, замедляется окисление ЖК и глюкозы, гликолиз становится основным источником продукции энергии. Для поддержания гликолитического процесса используется глюкоза из запасов гликогена.

При выраженной ишемии АТФ образуется исключительно за счет гликолиза. Запасы гликогена быстро истощаются, происходит уменьшение образования ацетил-КоА, главного компонента цикла Кребса. В клетке накапливаются протоны водорода и молочная кислота (лактат) [23]. В результате развивающегося ацидоза кардиомиоцит начинает обменивать ионы водорода на другие катионы, в частности на кальций. Происходит перегрузка клетки кальцием. В свою очередь, снижение рН в клетке ингибирует гликолиз, и образование энергии в кардиомиоците еще больше снижается. При обратимом повреждении при возобновлении кровотока, восстановление сократительной способности происходит только после нормализации энергопродукции и снижения концентрации внутриклеточного кальция.

Вследствие резкого сокращения образования энергии в клетке миокарда при развитии ишемии замедляются все энергозависимые процессы переноса электролитов, клетка «перегружается» кальцием; после реперфузии восстанавливаются ионообменные механизмы, но активируются процессы образования свободных радикалов [24].

К перестройке электрофизиологических процессов во время ишемии-реперфузии также приводит активация следующих гуморальных факторов: тромбин, фактор активации тромбоцитов, инозитол-трифосфат, ангиотензин-II и др. [25]. Перегрузка поврежденной клетки кальцием, возникающая в результате изменения метаболизма может приводить к неравномерности де- и реполяризации, возникновению задержанных постдеполяризаций. Перекисное окисление липидов клеточной мембраны также приводит к изменению функционирования транспортных ионных систем, структурно сопряженных с мембраной, вызывая изменения потенциалов действия и покоя.

У пациентов с ИБС субстратом для возникновения экстрасистолии и парасистолии из ишемизированной или периинфарктной зоны являются участки миокарда с задержанной желудочковой деполяризацией. Так, в исследовании Corr P.V. и сотр. на ишемизированном миокарде кошек *in-vitro* показано выраженное нарушение формы потенциала действия, его длительности и пути распространения фронтов де- и реполяризации. В этом же исследовании продемонстрировано региональное (в области ишемии) увеличение симпатической активности, что также может провоцировать и поддерживать развитие ишемических нарушений ритма [26].

И, наконец, на возникновение и поддержание аритмий могут влиять сами свободные ЖК. Этот метаболический субстрат является также основным субстратом перекисного окисления липидов, активация которого способствует возникновению аритмий [27].

Таким образом, при недостатке кровоснабжения участка миокарда возникает достаточно много причин для развития нарушений ритма по типу аномального автоматизма, триггерного механизма и формирования петли ри-ентри.

Попытки использования препаратов, нормализующих обмен веществ в миокарде, предпринимались неоднократно. Список этих веществ достаточно внушительный:

- Калий
- Магний
- Полиненасыщенные ЖК
- Естественные компоненты дыхательной цепи
 - Цитохром С
 - Убихинон (Коэнзим Q10)
 - Идебенон
- Неспецифические модуляторы метаболизма миокарда
 - § Поляризирующая смесь
 - § Никотиновая кислота
 - § Бета-адреноблокаторы
- Специфические модуляторы метаболизма миокарда
 - § Сукцинатсодержащие вещества (Мексикор, Реамберин)
 - § Производные пиперазина (триметазидин, ранолазин, пергекселин)
 - § Ингибиторы гамма-бутиробетаин-гидроксилазы (милдронат)
 - § Антагонисты карнитин-пальмитоилтрансферазы-1 (этомоксир, оксфеницин, метилпальмоксират)
 - § Прямые активаторы пируватдегидрогеназного комплекса (дихлороацетат)
 - § Модуляторы митохондриального ацетил-КоА (L-карнитин, пропионил-L-карнитин)

Поскольку причина истинно ишемических ЖА у больных с коронарной болезнью в первую очередь обусловлена каскадом нарушений метаболизма, связанных с ишемизацией миокарда, то совершенно очевидно, что использование веществ, действие которых направлено на восстановление метаболизма кардиомиоцитов, образующих очаг аритмогенеза, может привести к нормализации его электрофизиологических функций. Поиск патогенетически необходимого препарата привел нас к лекарственному средству Мексикору® (М).

Мексикор®

Оксиметилэтилпиридина сукцинат представляет собой комплекс сукцината (остаток янтарной кислоты) с антиоксидантом эмоксипином, обладающим относительно слабой антигипоксической активностью, но облегчающим транспорт сукцината через мембраны, в частности, через мембрану митохондрий. В митохондриальном матриксе сукцинат вступает в цикл Кребса (см. рис. 2.). Таким образом, М способствует поддержанию выработки АТФ в процессе окислительного фосфорилирования, даже в отсутствие необходимого количества ацетил-КоА, недостаток которого развивается при ишемии.

М является ингибитором свободнорадикальных процессов и оказывает выраженное антигипоксическое действие. Основные фармакологические эффекты М можно суммировать следующим образом [28]:

- М активно реагирует с перекисными радикалами белков и липидов (является «скэвенджером» (поглотителем) свободных радикалов, т.е. предотвращает процесс перекисного окисления липидов;
- оказывает модулирующее действие на мембраносвязанные ферменты (фосфо-диэстеразу, аденилатциклазу), ионные каналы;
- обладает гиполипидемическим действием, снижает уровень перекисной модификации липопротеидов, уменьшает вязкость липидного слоя клеточных мембран;
- блокирует синтез некоторых простагландинов, тромбоксана и лейкотриенов;
- оптимизирует энергосинтезирующие функции митохондрий в условиях гипоксии, улучшает синаптическую передачу;
- улучшает реологические свойства крови, подавляет агрегацию тромбоцитов.

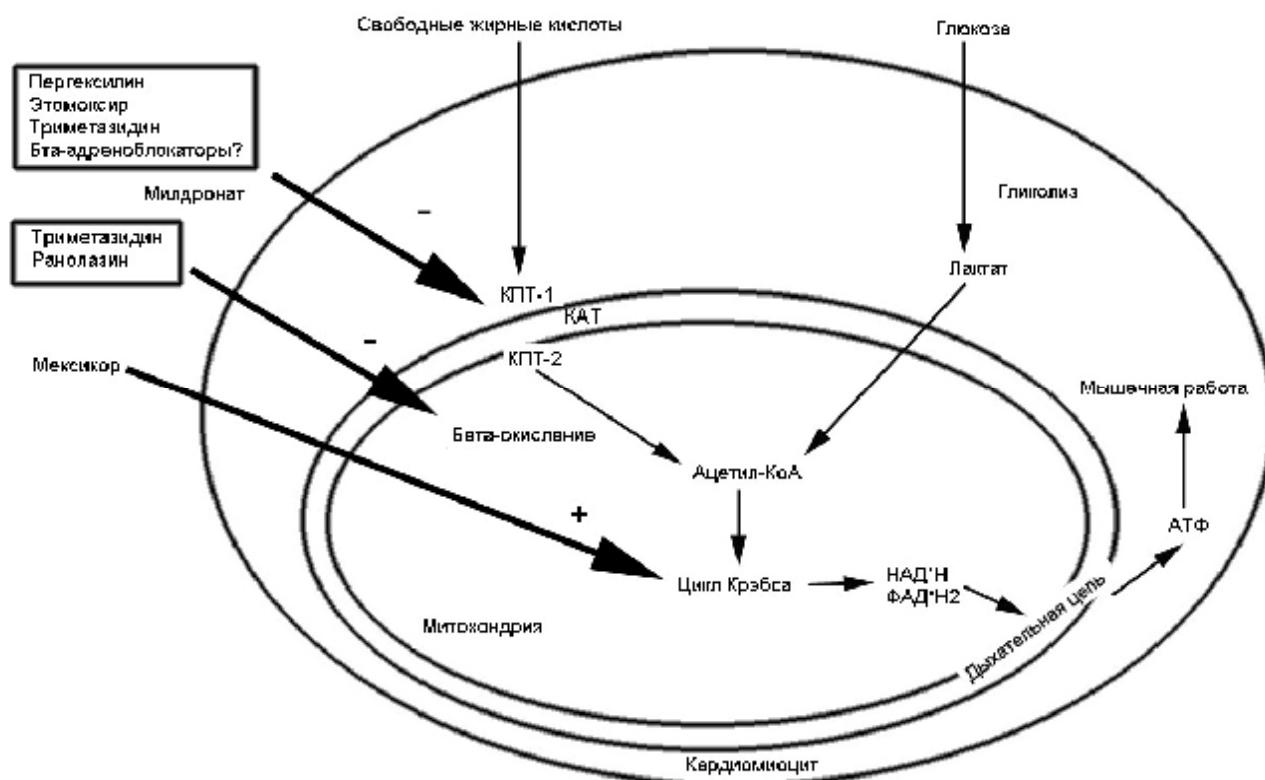
В сравнении с плацебо М увеличивает толерантность к ФН у больных ИБС, принимающих пролонгированные нитраты, уменьшает резистентность, развившуюся при их длительном применении [29].

Бойцов С.А. и соавт. показали, что парентеральное применение М у больных ИМ способствует снижению частоты и продолжительности эпизодов ишемии мио-

карда, уменьшению количества наджелудочковых экстрасистол, а также большим приростом фракции выброса ЛЖ в сравнении с контрольной группой. В исследовании М также обладал выраженной антиоксидантной активностью и положительно влиял на липидный обмен [30].

Голиков А.П. и соавт. исследовали действие М у пациентов с острым коронарным синдромом. Использование М в комплексной терапии острого коронарного синдрома позволило существенно уменьшить проявления диастолической дисфункции ЛЖ, у больных ИМ, способствовало уменьшению зон акинезии, восстановлению нарушенной сегментарной сократимости, а также существенному снижению частоты развития острой застойной ЛЖ недостаточности и нарушений ритма и проводимости. По результатам ЭКГ-мониторирования у больных нестабильной стенокардией включение М в комплексную терапию НС способствовало более выраженному, чем в группе сравнения, уменьшению частоты, продолжительности и выраженности ишемии миокарда, ускоряло стабилизацию стенокардии [31].

Рис. 3. Схема действия некоторых метаболических препаратов.



Не очень большое количество исследований посвящено оценке метаболической терапии в лечении ишемических нарушений ритма. Это уже упомянутые работы, посвященные исследованию препаратов магния и глюкозо-инсулино-калиевой смеси при ИМ.

В других работах показано положительное влияние триметазида на развитие постреперфузионных аритмий [32] и нарушений ритма у пациентов с хронической сердечной недостаточностью [33].

Есть сообщения об эффективности триметазида у пациентов с ИБС и суправентрикулярными и желудочковыми нарушениями ритма. [34].

Исследования по АА действию М носят в основном экспериментальный характер [35], клинические наблюдения единичны (Голиков А.П. и соавт., Бойцов С.А. и соавт., 2001-2005).

Котляров А.А. и Сернов Л.Н. применили М в сочетании с антиаритмиками при острой окклюзии коронарных артерий у кошек. Они показали, что М не ослаблял АА активность нибентана и пропранолола и усиливал защитное действие верапамила при окклюзионных аритмиях. Кроме того, М уменьшал кардиодепрессивное и гипотензивное действие ААП при острой окклюзии коронарной артерии [35].

В связи с этим как научный, так и практический интерес представляет исследование, направленное на изучение изменения метаболизма миокарда у пациентов с ИБС и желудочковыми нарушениями ритма высоких градаций при лечении М.

Однако, для того, чтобы доказать патогенетическую связь АА и антиишемического действия М у больных ИБС с ЖА на современном уровне, недостаточно использовать традиционные методы оценки эффективности (ХМ и нагрузочные пробы), т.к. они не всегда достоверны из-за присущей аритмиям суточной вариабельности. Методом, способным дать объективную визуальную оценку метаболической терапии на миокард, является позитронная эмиссионная томография (ПЭТ). В доступной литературе нам встретилось всего 4 работы с использованием радионуклидных методов, все из которых были посвящены триметазидину [36,37,38,39].

Роль ПЭТ в оценке метаболизма миокарда

ПЭТ обеспечивает возможность неинвазивного исследования патологических процессов в миокарде, которое позволяет оценить не только миокардиальный кровоток на уровне микроциркуляции, но и метаболизм миокарда по скорости утилизации глюкозы, ЖК и ацетата. Преимуществами ПЭТ перед другими радионуклидными методами являются функция коррекции рассеивания излучения, что позволяет избежать аттенуационных артефактов, а также возможность выполнения количественной обработки результатов с получением абсолютных значений, характеризующих объемный миокардиальный кровоток и скорость метаболических процессов.

Возможность применения меченых ЖК для диагностики ИБС изучалась в работах многих авторов. Shelbert H. с соавторами (1983) в эксперименте на собаках показали, что в участках миокарда ЛЖ, кровоснабжаемых из механически стенозированной коронарной артерии, наблюдается снижение захвата ^{11}C -пальмитата с последующим замедлением клиренса РФП по сравнению с интактным миокардом [40]. Grover M. с соавторами (1984) были получены аналогичные результаты у пациентов с ангиографически подтвержденной ИБС в условиях стресс-индуцированной ишемии [41]. Авторы установили, что при ИБС зоны с нарушенной аккумуляцией ЖК коррелируют с зонами нарушенной элиминации этих соединений (рис.4). Также было отмечено, что нарушения метаболизма ЖК предшествуют появлению ЭКГ и эхокардиографических признаков ишемии миокарда. В работе Lerch R.A. с соавторами (1986) было показано, что снижение захвата и замедление клиренса ^{11}C -пальмитата связано с нарушением скорости окислительного метаболизма, а не только со снижением миокардиального кровотока, что в последующем было подтверждено в других работах [40,41,42].

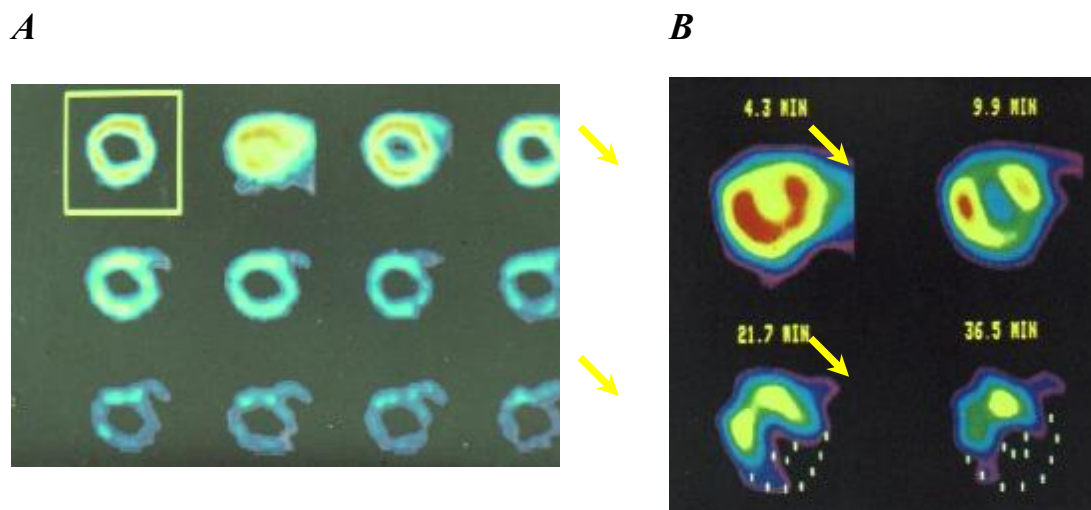


Рис. 4. В норме (А) после первоначального накопления ^{11}C -пальмитата миокардом, которое происходит в соответствии с уровнем миокардиального кровотока, наблюдается его постепенное выведение, интенсивность которого зависит от скорости бета-окисления. В участках ишемии (В) скорость элиминации пальмитиновой кислоты значительно снижается, отражая нарушения процесса бета-окисления и накопления в кардиомиоцитах промежуточных продуктов обмена ЖК.

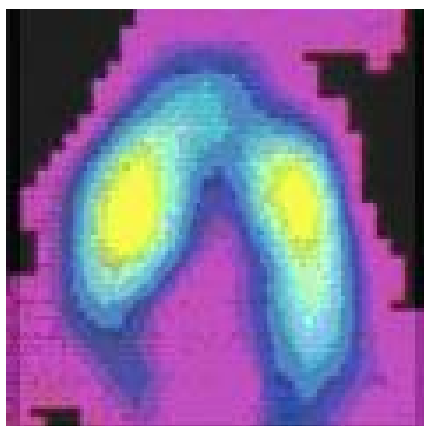
В экспериментальных работах установлено, что как в нормальном, так и в ишемизированном миокарде экстракция ЖК (захват ЖК кардиомиоцитами из сосудистого русла) тесно связана с регионарным кровотоком, что согласуется с концепцией о функциональной связи между регионарным кровотоком и метаболизмом в миокарде [43].

В 1996 году в научно-исследовательском институте теоретической и экспериментальной физики (Москва) был синтезирован новый отечественный РФП ^{11}C -бутират натрия – соль масляной кислоты. В 1999 году в ЦНИРРИ (Санкт-Петербург) были проведены клинические испытания диагностической пригодности ^{11}C -бутирата натрия, в ходе которых было показано, что его фармакодинамика отражает скорость метаболических процессов, происходящих в миокарде.

ПЭТ исследования миокарда с ^{11}C -бутиратом натрия у лиц контрольной группы выявили закономерности захвата, распределения и выведения РФП в здоровом

миокарде. После внутривенного введения ^{11}C -бутират натрия током крови доставляется в ткани, где включается в обменные процессы, а затем радионуклидная метка выводится через легкие в виде $^{11}\text{CO}_2$. При визуальной оценке томографических срезов миокарда на первом скане, выполненном на 3-ей минуте после внутривенного введения РФП, определялось изображение ЛЖ, характеризующееся равномерным накоплением РФП во всех его отделах. Правый желудочек визуализировался на фоновом уровне преимущественно в параапикальных отделах, где отмечалось снижение накопления РФП в краевых секторах, примыкающих к сосудистому пучку и в области вершины. При сопоставлении с данными ОФЭКТ с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технетрилом (перфузионным агентом) распределение обоих РФП во всех отделах миокарда было практически одинаковым (рис.5). Полученные нами результаты позволили предполагать, что захват и распределение ^{11}C -бутирата натрия на первом скане находятся в тесной связи с миокардиальной перфузией.

А



В

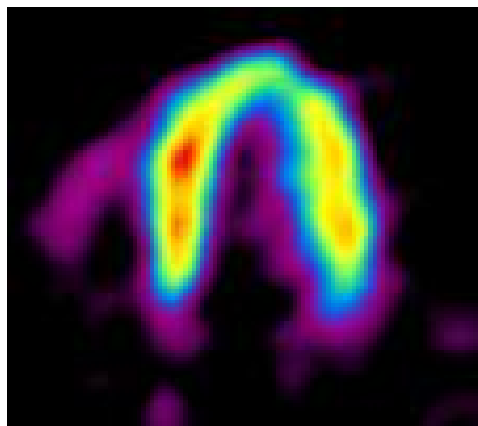


Рис. 5. Трансаксиальные срезы ЛЖ, полученные при выполнении ОФЭКТ с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технетрилом (А) и ПЭТ с ^{11}C -бутиратом натрия – первый скан (В) у пациента без сердечно-сосудистой патологии. На обеих скintiграммах определяется относительно равномерное распределение РФП. Отмечается незначительное снижение РФП в области вершины и в базальном сегменте межжелудочковой перегородки, что является вариантом нормы.

На отсроченном скане, выполненном на 21 минуте после введения РФП, наблюдалось равномерное снижение накопления РФП в области ЛЖ и диффузное повышение его накопления в легких, что свидетельствует об участии препарата в метаболизме миокарда и выведении через легкие значительной части ^{11}C -бутирата натрия в виде $^{11}\text{CO}_2$ (Рис.6).

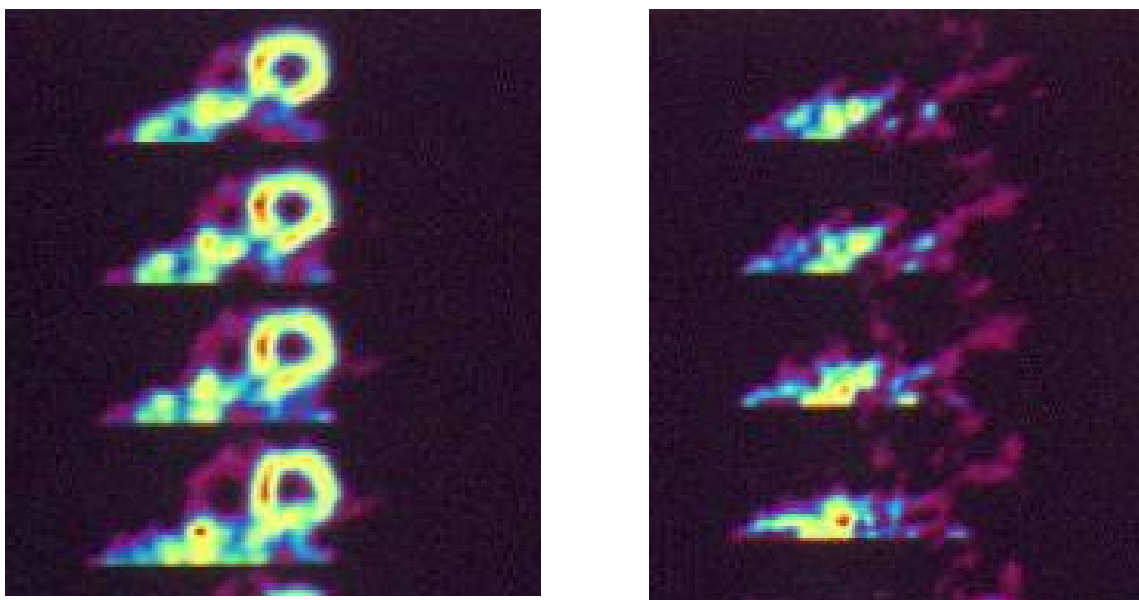


Рис. 6. Срезы по короткой оси миокарда ЛЖ при ПЭТ с ^{11}C -бутиратом натрия в норме.

Слева – серия томосцинтиграмм, полученных на 3-й минуте после введения РФП (первый скан). Отчетливо видны все отделы миокарда ЛЖ, распределение РФП равномерное.

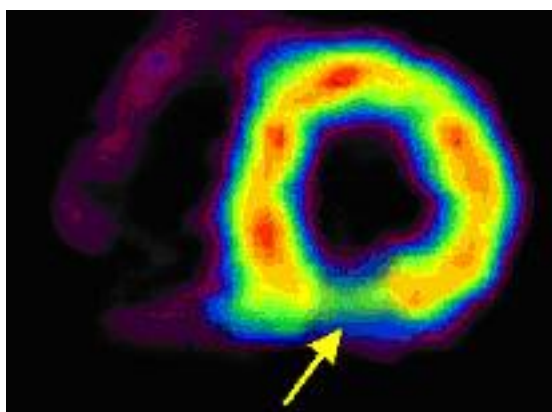
Справа - серия томосцинтиграмм, полученных на 21-ой минуте после введения РФП (второй скан). К моменту исследования отмечается равномерное выведение радиоактивной метки из миокарда ЛЖ.

У пациентов с обструктивным поражением коронарных артерий на первом скане отмечалось снижение накопления РФП в зонах ишемии по сравнению с интактными отделами миокарда. На отсроченных сканах на фоне общего снижения концентрации РФП в миокарде в участках, кровоснабжаемых стенозированными коронарными артериями, выявлялись очаги с более высоким содержанием радиоактивной метки, что объясняется накоплением промежуточных продуктов метаболизма ^{11}C -бутирата натрия в зоне функциональной ишемии (рис.7).

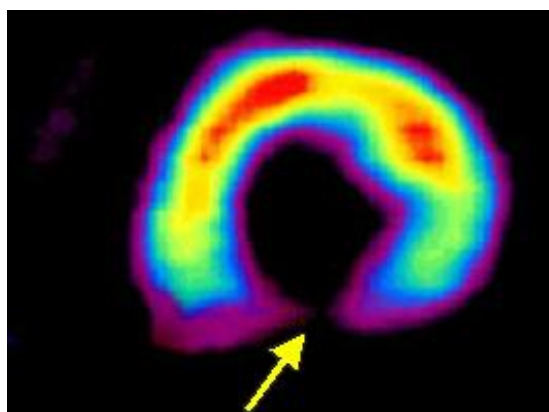
Среднее значение процента выведения РФП из участков миокарда, кровоснабжаемых из стенозированных коронарных артерий составило от $26,3 \pm 7,17\%$ до $36,91 \pm 9,63\%$ в зависимости от степени стеноза. В интактном миокарде скорость выведения РФП составила $58,52 \pm 16,6\%$.

Результаты ПЭТ с ^{13}N -аммонием

Покой

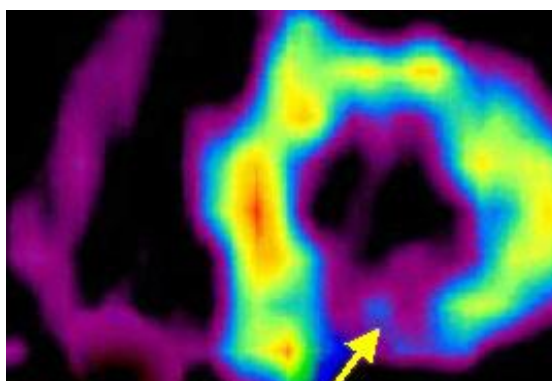


Нагрузка



Результаты ПЭТ с ^{11}C -бутиратом натрия

Первый скан



Второй скан

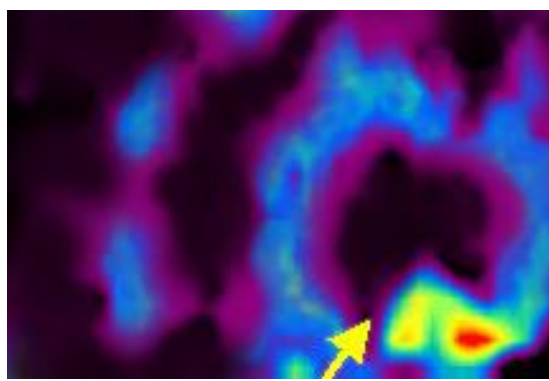
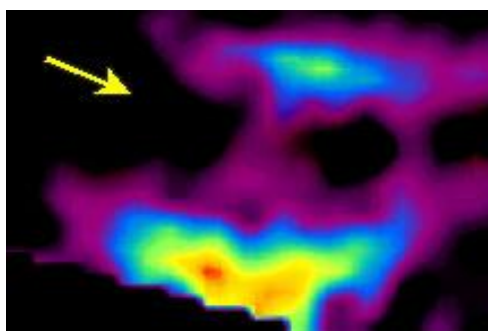


Рис. 7. Срезы миокарда по короткой оси ЛЖ. Сравнение данных ПЭТ с ^{13}N -аммонием и ^{11}C -бутиратом у одного пациента. При ПЭТ исследовании с ^{13}N -аммонием в покое в области нижней стенки определяется участок незначительной гипоперфузии; при проведении стресс-теста отмечается увеличение зоны и усиление степени гипоперфузии. На первом скане при исследовании с ^{11}C -бутиратом натрия отмечается уменьшение его захвата в нижней стенке. На втором скане в той же зоне определяется задержка выведения ^{11}C -бутирата натрия, что свидетельствует о замедлении окислительного метаболизма в указанной области.

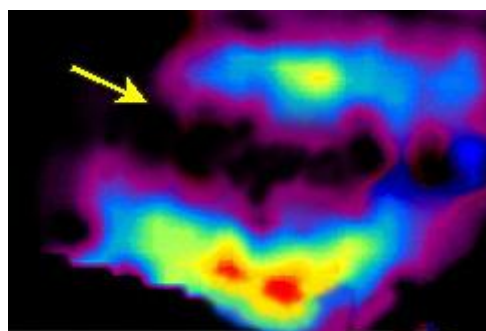
У пациентов с постинфарктным кардиосклерозом и ЭКГ признаками трансмурального повреждения миокарда на обоих сканах в зоне рубца отмечался фиксированный дефект накопления РФП, процент выведения РПФ в зоне рубца также имел минимальные значения и соответствовал фоновому уровню ($4,71 \pm 2,39\%$). Полученные данные свидетельствуют о практически полном отсутствии метаболических процессов в зоне постинфарктного кардиосклероза (Рис.8).

Результаты ПЭТ с ^{13}N -аммонием

Покой

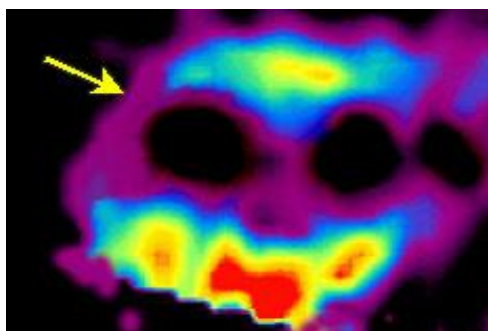


Нагрузка



Результаты ПЭТ с ^{11}C -бутиратом натрия

Первый скан



Второй скан

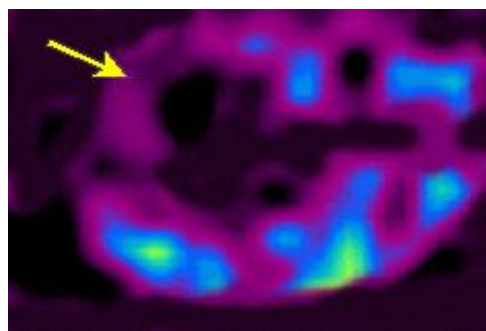


Рис. 8. Сагиттальные срезы миокарда ЛЖ. При ПЭТ исследовании с ^{13}N -аммонием в покое в области верхушечного сегмента передней стенки определяется аперфузионный участок; при выполнении стресс-теста размеры аперфузионной зоны незначительно уменьшаются за счет реактивной гиперемии на фоне введения дипиридамола. В той же зоне при проведении ПЭТ с ^{11}C -бутиратом натрия отмечается стабильный дефект накопления РФП в зоне постинфарктного кардиосклероза.

Таким образом, метод позитронной эмиссионной томографии миокарда (ПЭТ) с ^{11}C -бутиратом натрия с высокой точностью определяет участки ишемии миокарда и зоны постинфарктного кардиосклероза.

В ходе клинических испытаний также было показано, что ПЭТ миокарда с ^{11}C -бутиратом натрия позволяет получить достоверные признаки ИБС у лиц с высоким функциональным классом СТ без проведения нагрузочных проб. Получаемая информативность сопоставима с результатами позитронной эмиссионной томографии с перфузионным агентом ^{13}N -аммонием и стресс-эхокардиографией [44].

Цель исследования:

Изучение эффективности лекарственного средства Мексикор[®], улучшающего метаболические процессы в миокарде, у пациентов с коронарной болезнью сердца и желудочковыми нарушениями ритма ишемического генеза.

Задачи исследования:

- 1. Доказать патогенетическую связь функционирования аритмогенного очага в желудочке с преходящей ишемией миокарда.**
- 2. Оценить возможности медикаментозной метаболической коррекции ишемических желудочковых аритмий у больных ИБС стабильного течения, без применения ААП I и III классов.**

Дизайн исследования

В исследование были включены пациенты:

- После подписанного пациентом информированного согласия.
- ИБС у всех была подтверждена положительным результатом пробы с физической нагрузкой (тредмил-тест или велоэргометрия). Наличие стенокардии напряжения 2-3 ФК, сопровождалось депрессией сегмента ST более чем на 1 мм при проведении пробы с ФН.
- Наличие желудочковых нарушений ритма высоких градаций ишемического происхождения (появление при ФН экстрасистолии, парасистолии в патологическом количестве, прогрессирование ЖА – появление парных комплексов и/или желудочковой тахикардии).

В исследование не включались пациенты:

- С тяжелой сердечно-сосудистой, легочной недостаточностью, желудочно-кишечными, почечными, печеночными, иммунными, метаболическими, эндокринными, нервными, психическими заболеваниями или подобными расстройствами в анамнезе и/или обнаруженными при врачебном и/или лабораторном исследовании.
- Острыми формами ИБС (впервые возникшей/прогрессирующей стенокардии, острой коронарной недостаточности, ОИМ).
- Фракцией выброса левого желудочка менее 35%.
- Наличием полной блокады левой ножки пучка Гиса, имплантированного электрокардиостимулятора, манифестирующего феномена WPW.
- Беременностью и лактацией.
- Наличием наркотической и алкогольной зависимости.
- Аллергическими реакциями на витамин В₆ или компоненты Мексикора в анамнезе.
- Было исключено участие пациентов в клинических исследованиях в течение 4 последних недель до момента включения в исследование,
- Лица, принимавших триметазидин или милдронат в течение месяца до момента включения в исследование.

Сопутствующая терапия:

Антигипертензивная, антиишемическая, гиполипидемическая терапия

Пациенты принимали препараты из данных групп до включения в исследование и во время исследования, при условии, что характер и дозировка принимаемых препаратов не изменялась до окончания исследования.

В исследовании оценивались:

- Антиаритмическая эффективность по результатам ХМ (оценка количества, характера и продолжительности ЖА), нагрузочных проб (наличие и характер желудочковых нарушений ритма при ФН, времени и мощности их появления, толерантности к ФН).

- Влияние на локальные нарушения перфузии миокарда по данным ПЭТ.
- Проводилось сопоставление результатов ХМ и проб с ФН с данными ПЭТ.

Статистический анализ

Полученные результаты обрабатывались с помощью программы MS Office Excel 2003.

Средние значения представлены как среднее арифметическое \pm стандартное отклонение.

Для оценки достоверности различия средних в параметрических классах использовался F-тест Фишера. Доверительный интервал составлял 95%; при $p \leq 0.05$ различия считались достоверными.

При оценке структуры группы/явления сумма процентных отношений не всегда составляет 100% по причине округления.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В открытом, неконтролируемом исследовании приняли участие 20 больных ИБС, стабильной стенокардией напряжения II-III ФК и желудочковыми нарушениями ритма высоких градаций (по классификации Lown, Wolf) ишемического генеза.

Помимо общеклинического обследования всем пациентам были проведены: ЭХОКГ, (“Vingmed CFM-800”, “Sonotron”, Германия), ПЭТ в лаборатории ЦНИИРИ, ЭКГ и ХМ ЭКГ (“Кардиотехника-4000”, “Инкарт”, Санкт-Петербург), пробы с ФН на тредмиле (Full Vision, USA). Тредмил тест позволяет дозировать ФН путем изменения скорости движения и угла наклона движущегося полотна. Дозируется нагрузка при проведении тредмилэргометрии в метаболических эквивалентах (МЕТ), которая отражает энерготраты организма при выполнении работы, при этом 1 МЕТ = 1,2 кал/мин или 3,5-4,0 мл потребленного кислорода в минуту на 1 кг массы тела. Нами использовался протокол тредмилэргометрии по Bruce, как пользующийся наибольшей популярностью экспресс-протокол диагностики коронарной недостаточности. По данным «тредмил-теста» оценивали характер пробы

(положительная, отрицательная), функциональный класс стенокардии, проявление коронарной недостаточности, толерантность в МЕТ, тип реакции АД на нагрузку и среднее время нагрузки, наличие аритмии и ее взаимосвязь с появлением ишемических изменений или ангинозного приступа. Поскольку условием включения в исследование были нагрузочные (ишемические) ЖА, то всем больным для подтверждения воспроизводимости результатов и уточнения ишемического характера ЖА до терапии М проводились парные фармакологические нагрузочные пробы с нитратами короткого действия (нитроглицерином\нитросорбидом).

На фоне адекватной медикаментозной терапии (дезагреганты, по показаниям – нитраты, β -адреноблокаторы) пациентам ИБС и ЖА, соответствующим критериям включения в исследование, было проведено обследование (ЭКГ, ХМ, проба с ФН, ПЭТ, Эхо-кардиография) и в дополнение к проводимой терапии, был назначен Мексикор в суточной дозе 300 мг. Следует отметить, что все тесты с ФН проводились в утренние часы, после легкого завтрака, на фоне отмены терапии накануне визита (за 12 часов).

Наше условие к обязательному проведению теста с ФН на фоне отмены терапии антиангинальными (антиишемическими) препаратами требует комментариев. Дело в том, что речь идет об оценке АА эффекта при лечении стресс-индуцированных желудочковых нарушений ритма, а выполнение проб с ФН на фоне антиангинальной терапии даже кратковременно (на момент действия препаратов) приводит к исчезновению или уменьшению аритмии. В этом и заключается сущность опосредованного АА эффекта данных препаратов (нитратов, β -блокаторов, антагонистов кальция) на ишемические ЖА (*Трешкур Т.В. Клинико-электрокардиографическая характеристика ишемических желудочковых аритмий. Вестник Аритмологии, №30, 2002, С.31-39*).

Промежуточный визит, помимо клинического осмотра, включал ЭКГ, проведение нагрузочного теста и ХМ. По истечении 2 месяцев лечения пациентам было проведено контрольное обследование (ЭКГ, ПЭТ, ХМ, проба с ФН), при котором оценивалась эффективность терапии М. Нагрузочная проба выполнялась при условиях, описанных выше.

Методика проведения позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) с ^{11}C -бутиратом натрия.

Процедура выполнялась пациентам в покое натощак (голодание не менее 6 часов), для исключения влияния гиперинсулинемии на накопление РФП в миокарде. Антиангинальные препараты короткого действия отменялись за 24 часа до исследования, пролонгированного действия – за 48 часов. Вводимая доза ^{11}C -бутирата натрия рассчитывалась по формуле $150\text{МБк} \times 1\text{м}^2$ поверхности тела. Доза была вычислена эмпирически по результатам клинических испытаний томографа. При этом лучевая нагрузка на все тело составила 0,2-0,3 МЗв.

ПЭТ проводилась в динамическом режиме, обработка данных включала стандартную реконструкцию (Zoom=1,5; Hanning-фильтр 0,4). На реконструированном изображении выбирались зоны интереса над стенкой и полостью ЛЖ и строились кривые активность/время. По кривой, построенной над полостью желудочка, определяли конец прохождения болюса, а по кривой над миокардом - время максимального накопления РФП (T_{max}). Для получения изображения миокарда, которое характеризует захват и распределение ^{11}C -бутирата натрия (первый скан), суммировались кадры от момента окончания прохождения болюса до конца фазы накопления (3-я минута от момента введения РФП). Для получения отсроченных томограмм (второй скан), отражающих скорость выведения РФП из миокарда, суммировались последние кадры (с 21 по 22 минуту от введения РФП). Таким образом, получалось два статических изображения миокарда: первый скан и отсроченный скан.

Для интерпретации полученных результатов применялся полуколичественный анализ, с помощью которого оценивался параметр «процент выведения РФП». Обработка изображений проводилась по срезам, построенным по вертикальной, горизонтальной и короткой осям ЛЖ, толщина среза - 1,5 см.

Процент выведения РФП, который косвенно отражает скорость утилизации жирной кислоты в различных участках миокарда, вычислялся по формуле:

$$\% \text{ _выведения_ РФП} = \frac{D - C}{D} * 100\%$$

D - среднее значение SUV над зоной интереса на первом скане.

C - среднее значение SUV над зоной интереса на отсроченном скане.

Сегменты левого желудочка выбирались вручную. Математическая обработка данных проводилась с использованием программы ROI Tools, предлагаемой программным обеспечением «Ecat V 7.1.» .

Методика проведения ПЭТ с ^{13}N -аммонием.

Позитронная эмиссионная томография с ^{13}N -аммонием выполнялась в покое и на фоне медикаментозной нагрузки дипиридамолом из расчета 0,56 мг вещества/кг массы тела. Препарат вводился в течение 4 минут. Антиангинальные препараты короткого действия отменялись за 24 часа до проведения исследования, пролонгированного действия – за 48 часов. В день исследования из пищевого рациона исключались кофе и чай, т.к. кофеин выступает в роли функционального антагониста дипиридамола, являясь блокатором эндотелиальных аденозиновых рецепторов. РФП вводился в момент появления типичного ангинозного приступа или эквивалентов стенокардии (экспираторная одышка, чувство нехватки воздуха), нарушений ритма, а также ишемических изменений на ЭКГ. Сбор данных проводился в статическом режиме через 5 минут после внутривенной инъекции 350-550 МБк РФП с последующей стандартной реконструкцией полученных данных. Оценка накопления РФП в миокарде ЛЖ проводилась с использованием полуколичественного анализа, который осуществлялся по 4-х балльной шкале, где: 1 – нормальная аккумуляция ^{13}N -аммония (захват РФП более 75% от максимального включения в миокард), 2 – умеренно выраженные дефекты перфузии (от 50% до 75% включения изотопа), 3 - значительно выраженные дефекты перфузии (от 25% до 50% включения изотопа).

Методика проведения ОФЭКТ с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -тетрафосмином в покое и с физической нагрузкой.

Антиангинальные препараты короткого действия отменялись за 24 часа до проведения исследования, пролонгированного действия – за 48 часов. ОФЭКТ проводилась дважды: в покое и на пике физической нагрузки (велозергометрия) по одностороннему протоколу. При исследовании с физической нагрузкой проводилось постоянное мониторирование АД и ЭКГ. РФП вводился при достижении характерной

для возраста исследуемого субмаксимальной частоты сердечных сокращений или появления клинических или электрокардиографических признаков ишемии миокарда. Исследование проводилось на однофотонном эмиссионном компьютерном томографе “Еcam 71.61” фирмы “Siemens”. Сбор данных осуществлялся в статическом режиме через 1 час после введения 370 МБк РФП при исследовании в покое и через 0,5 часа – при исследовании с нагрузкой. Для оценки и интерпретации результатов методом обратного проецирования формировали 20-25 поперечных срезов сердца, после чего реконструировали сечения по короткой и длинной осям миокарда. Оценка полученных результатов проводилась на срезах по горизонтальной, вертикальной длинным осям и по короткой оси ЛЖ. Использовались визуальный и полуколичественный методы оценки.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Обследовано 20 больных стабильной СТ напряжения II-III ФК и желудочковыми нарушениями ритма в возрасте от 32 до 71 года (ср. возраст $49,5 \pm 11,5$ лет), среди которых было 13 мужчин и 7 женщин. 8 человек (40%) перенесли в прошлом ИМ. Ни у кого из пациентов не определялись признаки динамической коронарной обструкции (колебания толерантности к ФН, кратковременные приступы спонтанной СТ). У 11 (55%) пациентов сопутствующим заболеванием была ГБ I-III ст. Признаки СН I-II по NYHA были у 5 пациентов (25%).

Субъективно большинство пациентов (13% – 65%) нарушения ритма не ощущали. 7 из них указывали, что перебои и сердцебиение сопровождают стенокардию и провоцируются нагрузкой.

ЭКГ оказалась измененной у большинства (13) больных: у 12 – умеренная гипертрофия ЛЖ, почти у половины – нарушения внутрижелудочковой проводимости. Ритм у всех пациентов был синусовым, продолжительность комплекса QRS ни у кого не превысила 120 мс.

По данным ЭХОКГ у обследованных больных не было выявлено постинфарктных аневризм, фракция выброса ЛЖ (по Симпсону) у всех пациентов составила больше 50%. Признаки нарушения локальной сократимости (зоны а-, гипокинезии) были выявлены у 10 пациентов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ХОЛТЕРОВСКОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ ЭКГ ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ МЕКСИКОРОМ

ЧСС днем и ночью до и после лечения М статистически не различались ($p=0,9$ и $p=0,46$, соответственно). Признаки полиморфности ЖА были изначально у 11 пациентов (55%), после лечения – полиморфность сохранялась у 10 (50%). Количество одиночных ЖЭК изначально были у всех 20 пациентов (в среднем $189\pm 343,4$ в час). После лечения у 5 пациентов (25%) одиночные ЖЭК не регистрировались, сохранялись у 10 (50%) пациентов, но достоверно гораздо в меньшем количестве ($67,6\pm 100,6$ в час) ($p=0,00024$). Таким образом, у 75% пациентов М оказал АА эффект в отношении одиночных ЖЭК.

Парные ЖЭК изначально были у 7 пациентов (35%) в количестве в среднем $1,14\pm 1$ в час. После терапии М парные ЖЭК сохранялись у 4 (20%) пациентов, но также в гораздо в меньшем количестве $0,38\pm 0,37$ в час.

Пароксизмы неустойчивой ЖТ были у 4 (20%) пациентов ($0,25$ в час). М оказал 100% АА эффект в отношении ЖТ

Ишемические изменения изначально были у 12 пациентов (%). После лечения М они сохранялись у 11 пациентов. При этом продолжительность ишемических изменений в среднем изначально была $13,05\pm 16$ мин, а после лечения составила $12,54\pm 14$ мин. Количество ишемических эпизодов в сутки до и после лечения М также достоверно не изменилось ($2,5\pm 0,98$ и $2,7\pm 0,45$, соответственно).

РЕЗУЛЬТАТЫ НАГРУЗОЧНЫХ ПРОБ ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ МЕКСИКОРОМ

У всех 20 пациентов проба с ФН была положительной (СТ и/или диагностически значимая депрессия сегмента ST). Исходно в среднем по группе толерантность к ФН оценивалась как средняя: $6,7 \pm 1,2$ МЕТ, продолжительность нагрузки – $5,7\pm 2,4$ минут, при этом тип реакции у большинства (80%) был гипертонический.

У всех (100%) пациентов отмечалось появление и/или нарастание желудочковой эктопической активности, что проявлялось в увеличении количества одиноч-

ных, парных комплексов и возникновении пароксизмов неустойчивой ЖТ. Причем, у 14 пациентов ЖА в покое не определялась, у 4 – были одиночные мономорфные ЖЭК, у 2 – полиморфные.

Во всех случаях прогрессирование ЖА было главным критерием прекращения тредмил-теста.

Тщательный клинико-электрокардиографический анализ ЖА, индуцированной ФН, у пациентов ИБС обнаружил некоторые закономерности, позволившие считать желудочковые нарушения ритма “ишемическими”.

К ишемическим ЖА причисляли:

- желудочковые эктопические комплексы, которые сопровождали стенокардию и ишемические изменения сегмента ST, причем эктопическая активность, как правило, имела четкую тенденцию нарастать, вплоть до возникновения ЖТ.

Факт нарастания желудочковой эктопической активности нельзя обойти вниманием. В своей работе М.Е. Josephson показал, что при электрофизиологическом исследовании у больных ИБС ФЖ всегда возникала после парных экстрасимулов, создающих условия для уменьшения рефрактерности миокарда. Еще в большей степени уменьшает рефрактерность миокарда ЖТ.

- В большинстве случаев (87%) нарастание желудочковой эктопии происходило параллельно с увеличением степени выраженности депрессии ST во время ФН (по данным тредмил-теста и ХМ). При спонтанном прекращении стенокардии и нормализации ЭКГ наблюдалось уменьшение и/или прекращение эктопической активности.

- Важной характеристикой ишемической ЖА явилась ее воспроизводимость. Напомним, что речь идет о воспроизводимости желудочковых нарушениях ритма, индуцированных ФН. Так, при проведении серии парных фармакологических проб для оценки эффективности того или иного антиангинального препарата оказалось, что в нагрузочной пробе, проводимой без препарата, ЖА была так же воспроизводима, как толерантность пациента к ФН, ЧСС, артериальное давление.

- Одним из аргументов в пользу ишемического происхождения ЖА, на наш взгляд, был эффект купирования индуцированных нагрузкой желудочковых на-

рушений ритма нитратами короткого действия (нитросорбитом, нитроглицерином). При парных нагрузочных тестах наряду с повышением толерантности к ФН, отмечался и АА эффект этих препаратов.

Необходимо отметить, что “антиаритмический” эффект, который мы наблюдали у пациентов с ишемическими ЖА при проведении парных фармакологических проб с нитратами короткого действия, несколько выходит за рамки наших представлений о нитратах.

Естественно, что мы попытались объяснить факт купирования ЖА нитратами опосредованным антиишемическим влиянием этих препаратов. Однако это требует проверки и дальнейшего осмысления. В литературе есть указания на то, что нитроглицерин достоверно повышает порог ФЖ при ишемии миокарда, не проявляя указанное действие при нормальном кровотоке. Возможно, между опосредованным “антиаритмическим” эффектом нитроглицерина и повышением порога ФЖ есть определенная связь. Еще более реальным объяснением этому явлению может быть предположение о близости расположения очага желудочковой эктопической активности и зоны ишемии. Тогда становится понятным, что улучшение кровоснабжения определенной зоны может способствовать и купированию ЖА.

Полученные нами данные позволяют утверждать, что ишемическими желудочковыми нарушениями ритма у больных ИБС следует считать аритмии, которые “сопровожают” ишемию миокарда. Четкая связь по времени возникновения ЖА и признаков ишемии служит указанием на расположение эктопического очага в ишемизированной зоне.

В своих публикациях мы приводили данные, свидетельствующие о степени опасности ишемических ЖА, возникающих на пике нагрузочного теста. В ходе проспективного наблюдения, продолжавшегося от 3 до 83 месяцев, оказалось, что 12 пациентов (21,8%) с ИБС и нагрузочными ЖА умерли внезапно. Представляется, что ЖА может быть пусковым фактором развития ФЖ, в то время как ишемия и повышение симпатической активности закономерно снижают порог фибрилляции. *(Кушаковский М.С., Трешкур Т.В. Желудочковая парасистолия как фактор риска развития угрожающих аритмий у больных ишемической болезнью сердца. Материалы 1-ой Северо-*

западной конференции по проблеме внезапной смерти, СПб., 17-19 апреля 1996 г., стр. 84.; Трешкур Т.В. Клинико-электрокардиографическая характеристика ишемических желудочковых аритмий. Вестник Аритмологии, №30, 2002, С.31-39).

После терапии М, у всех 20 пациентов проба с ФН осталась положительной (СТ и/или диагностически значимая депрессия сегмента ST). На этом фоне в среднем по группе толерантность к ФН несколько увеличилась: $6,9 \pm 1,5$ MET ($p > 0.05$). Средняя продолжительность нагрузки также недостоверно ($p = 0,75$) возросла до $5,9 \pm 2,2$ минут, при этом тип реакции сохранился. Индекс Робинсона у пациентов статистически не различалась до и после лечения ($p = 0,35$). Если причиной прекращения нагрузки до лечения М в большинстве случаев были ЖА, то после лечения это было лишь у 2 пациентов (10%).

Таким образом, вопреки имеющимся клиническим данным об антиишемическом действии М, в своей работе мы не получили достоверно значимого прироста толерантности к ФН. Этот факт требует объяснения. Следует повториться, указав, что ишемические ЖА отличаются такой же воспроизводимостью, как толерантность к ФН, индекс Робинсона, степень ишемической депрессии ST и др. показатели. Как уже упоминалось, все тесты с ФН проводились при отмене накануне (за 12 часов) антиангинальной терапии. Также накануне заключительного контрольного тредмил-теста отменялся и последний прием М. В настоящей работе мы не ставили перед собой задачи оценить толерантность к ФН на фоне добавления к проводимой терапии М. Мы считаем, что не получили повышения толерантности на фоне лечения М, отмеченной другими авторами, главным образом, потому, что проводили тесты с ФН на фоне отмены не только М, но и других антиангинальных препаратов [29,31].

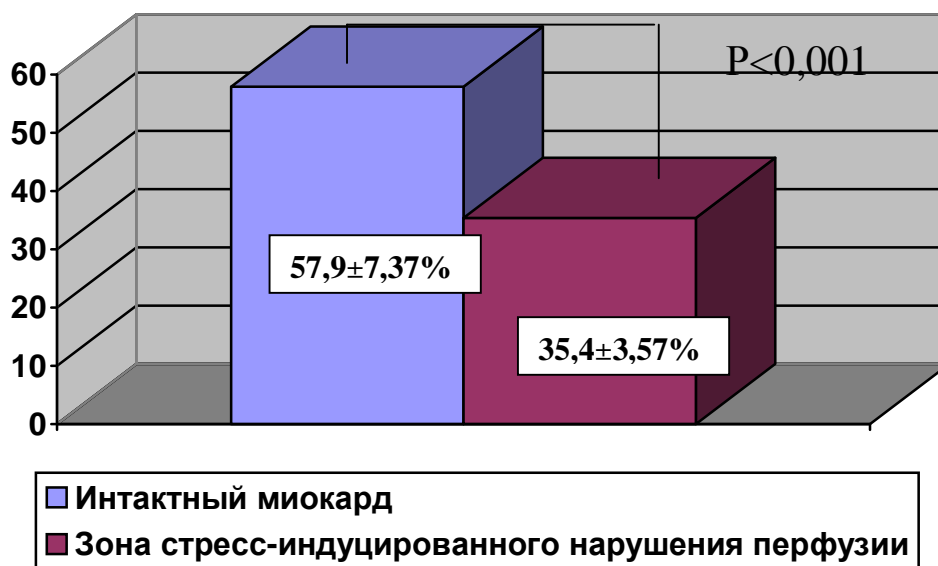
Однако благодаря именно такой методике проведения исследования мы обнаружили, что АА эффект М не кратковременный, а долгосрочный. Полученные данные согласуются с результатами ПЭТ, которая выполнялась при тех же условиях, что и нагрузочные пробы (при отмене терапии).

РЕЗУЛЬТАТЫ ПОЗИТРОННО-ЭМИССИОННОЙ ТОМОГРАФИИ ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ МЕКСИКОРОМ

Участки постинфарктного кардиосклероза и стресс-индуцированной ишемии миокарда были выявлены методами ОФЭКТ ^{99m}Tc -тетрафосмином и ПЭТ с ^{13}N -аммонием как стабильные (зоны постинфарктного кардиосклероза) или преходящие (транзиторная ишемия) дефекты перфузии.

В участках постинфарктного кардиосклероза определялись фиксированные дефекты накопления ^{11}C -бутирата натрия на первом и отсроченном сканах, что свидетельствовало об отсутствии метаболических процессов. В зонах стресс - индуцированного нарушения перфузии миокарда наблюдалось снижение экстракции РФП, а также отмечалось замедление выведения радиоактивной метки по сравнению с интактным миокардом. На диаграмме 1 представлены средние значения процента выведения РФП из интактного миокарда и участков стресс-индуцированного нарушения перфузии.

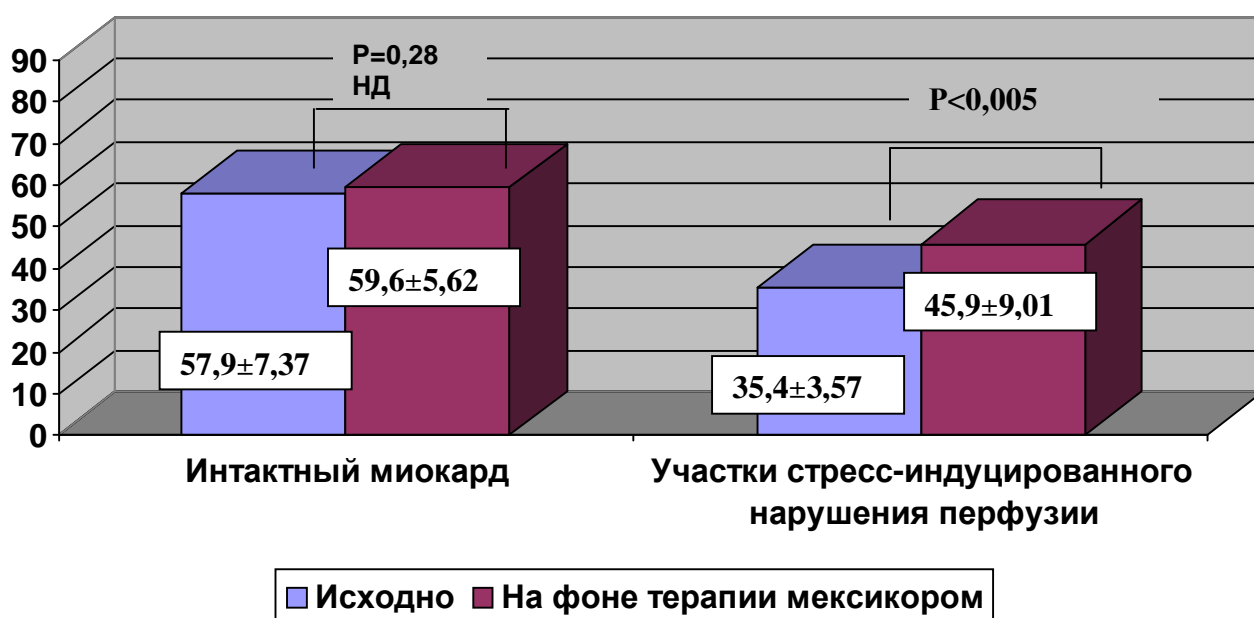
Диаграмма 1



На фоне терапии М в участках постинфарктного кардиосклероза сохранялись фиксированные дефекты накопления ^{11}C -бутирата натрия, степень захвата и выведения РФП из этих участков не изменилась.

В зонах стресс-индуцированного нарушения перфузии миокарда отмечался достоверный прирост среднего значения процента выведения РФП из миокарда, что свидетельствует об улучшении окислительного метаболизма в зонах гипоксии на фоне проводимого лечения. При этом у 5 пациентов отмечалось увеличение среднего значения процента выведения РФП из миокарда до нормальных значений. В интактном миокарде средние значения процента выведения РФП из миокарда достоверно не изменились (Диаграмма 2).

Диаграмма 2.



АНАЛИЗ БЕЗОПАСНОСТИ ПРИЕМА М

Во время лечения М в суточной дозе 300 мг 14 пациентов каких-либо изменений самочувствия не отметили. 3 человека свидетельствовали об уменьшении эпизодов перебоев и сердцебиений, 3 – перестали их ощущать. Двое больных из 20 пожаловались на ухудшение процессов засыпания, в связи с чем вечерний прием М был передвинут на дневное время. Два пациента отмечали появление парестезии в начале терапии, которое не потребовало отмены терапии и прошли самостоятельно через 2 недели приема.

Клинический пример, иллюстрирующий эффективность М

Бармин Н. А., 59 лет.

Диагноз: ИБС, СТ напряжения II-III ФК.

В течение последних 2,5 лет СТ напряжения, которая прогрессировала от II к III ФК за 2 года, последние 6 месяцев – стабильное течение.

Терапия: нитраты, β -адреноблокаторы, дезагреганты, антиатерогенная терапия.

Диагностическая проба с ФН была выполнена пациенту впервые при скрининге для включения в международное исследование.

Тредмил-тест (по Брюсу), который проводился на фоне отмены антиангинальной терапии был положительным, при средней толерантности. Критериями прекращения пробы с ФН была прогрессирующая ЖА: возникновение одиночных ЖЭК, появление аллоритмии и парных, эпизоды неустойчивой ЖТ, которые сопровождали СТ (Борг 3) на высоте нагрузки. Пороговая мощность нагрузки (5,2 МЕТ), ЧСС была 126 в 1 мин., АД 170\90 мм.рт.ст.

Проба с ФН, проведенная повторно на следующий день при тех же условиях, оказалась воспроизводимой. Учитывая значения депрессии ST меньше диагностических (<1 мм), было решено провести 3-ю нагрузочную (фармакологическую) пробу для уточнения характера индуцированных нагрузкой желудочковых нарушений ритма. В ответ на принятый сублингвально нитроглицерин (0,0005), ЖА купировалась, что свидетельствовало об ишемических нарушениях ритма. ЖА высоких градаций (по классификации Лауна и Вольфа) были критерием исключения из международного исследования и критерием для включения в работу по эффективности М.

При ХМ характер ЖА подтвердился – она сопровождала эпизоды ишемической депрессии сегмента ST и приступы СТ напряжения. Было зарегистрировано 5 коротких пароксизмов неустойчивой ЖТ с частотой 140 в 1 минуту.

При выполнении ПЭТ с 11С-бутиратом натрия в базальных сегментах боковой и нижней стенок левого желудочка было получено снижение экстракции 11С-бутирата натрия и замедление его выведения, что свидетельствовало о гипоксии

данной области и накоплении в ней недоокисленных продуктов метаболизма ЖК (процент выведения РФП из миокарда = 38,5%).

Пациенту к проводимой ранее терапии был добавлен М в суточной дозе 300 мг.

После проведения курса терапии М через 2 месяца были проведены повторные исследования и подведены итоги по эффективности терапии М.

При выполнении **тредмил-теста** толерантность практически не изменилась, однако критерием для прекращения пробы с ФН была уже не ЖТ, а СТ напряжения (Борг 3). На высоте пробы отмечались лишь одиночные ЖЭК, короткий участок бигеминии, который купировался самостоятельно на 1 минуте восстановительного периода.

Результаты ХМ на фоне лечения М показали отчетливое улучшение: количество одиночных ЖЭК уменьшилось на 70%, парные эктопические комплексы и пароксизмы ЖТ зарегистрированы не были.

Повторная ПЭТ на фоне терапии М показала увеличение экстракции ЖК и ускорение выведения радиоактивной метки из зон гипоксии (процент выведения РФП из миокарда = 49%).

Таким образом, у пациента М оказал выраженный АА эффект, сопровождавшийся улучшением метаболизма миокарда.

РЕЗЮМЕ

Мексикор показал себя как эффективный препарат, влияющий на метаболизм ишемизированного миокарда. В этом полученные нами данные вполне согласуются с литературными.

Наше предположение, что причина истинно ишемических желудочковых аритмий у больных с коронарной болезнью обусловлена каскадом нарушений метаболизма, связанных с ишемией миокарда получило свое подтверждение, о чем свидетельствовали результаты позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) миокарда у пациентов на фоне проводимой антиангинальной терапии до лечения Мексикором. Мы не ошиблись в выборе препарата, влияющего на восстановление метаболизма кардиомиоцитов. Совершенно очевидно, что использование Мексикора способствовало нормализации электрофизиологических функций очага аритмогенеза, так как Мексикор, не изменив толерантности к физической нагрузке у пациентов ИБС стабильной стенокардией II-III ФК, оказал отчетливое антиаритмическое действие. И если эффект стандартной общепринятой антиангинальной терапии в отношении желудочковых аритмий был опосредованный и кратковременный (отмена терапии приводила к возобновлению аритмии), то антиаритмическое влияние Мексикора, по видимому, долгосрочное. Результаты ПЭТ после лечения Мексикора тому доказательство – в зонах гипоксии отмечалось увеличение скорости выведения ¹¹C-бутирата натрия из миокарда, в зонах стресс-индуцированного нарушения перфузии миокарда – уменьшение накопления недоокисленных продуктов обмена жирных кислот. И это еще одно доказательство связи ишемии и аритмии, а именно, расположения эктопического очага в ишемизированной зоне.

Таким образом, в арсенале кардиологов появился препарат, обладающий уникальными качествами, отвечающий требованиям «идеального» антиаритмика для использования у больных ИБС с жизнеопасными желудочковыми нарушениями ритма.

ВЫВОДЫ

1. **Метаболический цитопротектор, антигипоксанта-антиоксидант “Мексикор”, обладает антиаритмическим эффектом в отношении ишемических (стресс-индуцированных) желудочковых нарушений ритма.**
2. **Включение “Мексикора” в комплексную терапию больных ИБС, стабильной стенокардией напряжения, улучшает окислительный метаболизм ишемизированного миокарда и оптимизирует энергетический обмен в зонах гипоксии, что подтверждается увеличением скорости выведения ¹¹C-бутирата натрия из миокарда и уменьшением накопления недоокисленных продуктов обмена жирных кислот в зонах стресс-индуцированного нарушения перфузии миокарда.**
3. **“Мексикор” не оказывает существенного влияния на выведение радиофармацевтического препарата в интактном миокарде и в участках постинфарктного кардиосклероза.**
4. **Установлено, что у больных ИБС с ишемическими нарушениями ритма антиаритмическое воздействие “Мексикора” более значительно, чем антиишемическое, что свидетельствует о его прямом влиянии на аритмогенный очаг.**
5. **Включение лекарственного средства “Мексикор®”, производства ООО “ЭкоФармИнвест” (Россия), обладающего комплексным антиангинальным, противоишемическим и антиаритмическим воздействием, существенно повышает эффективность медикаментозной терапии больных стабильной ИБС, осложненной желудочковой аритмией.**

ЛИТЕРАТУРА

1. Бокерия Л.А., Голухова Е.З., Адамян М.Г., Бокерия О.Л., Кулямин А.И. Клинико-функциональные особенности желудочковых аритмий у больных ишемической болезнью сердца. Кардиология, 1998, № 10, стр. 17-24
2. Болдуева С.А., Ерчак Т.Я., Жук В.С., Леонова И.А., Самохвалова М.В. Дисперсия интервала QT у больных в различные сроки инфаркта миокарда. Вестник аритмологии, № 22, 2001, стр. 34-37
3. Голицин С.П. Грани пользы и риска в лечении желудочковых нарушений ритма сердца. Сердце, том 1, № 2(2), 2002, стр. 57-64
4. Дощицин В.Л. Внезапная аритмическая смерть и угрожающие аритмии. Российский кардиологический журнал, 1999, №1, стр. 46-51
5. Кушаковский М.С., Трешкур Т.В. Желудочковая парасистолия как фактор риска развития угрожающих аритмий у больных ишемической болезнью сердца. Материалы 1-ой Северо-западной конференции по проблеме внезапной смерти, С.-Петербург, 17-19 апреля 1996 г., стр. 84
6. Кушаковский М.С. Аритмии сердца. “Фолиант”, С.-Петербург, 1998, стр. 206.
7. Мазур Н.А. Внезапная смерть больных ишемической болезнью сердца. Москва. “Медицина”. 1985
8. Сулимов В.А., Калашников В.Ю. Современные методы диагностики аритмий. Сердце, том 1, № 2(2), 2002, стр. 65-71
9. Bigger J.T. Identification of patients at high risk for sudden cardiac death. Am J Cardiol 1984, 54. 3D-8D
10. Elhendy A, Sozzi FB, van Domburg RT et al. Relation between exercise-induced ventricular Arrhythmias and myocardial perfusion abnormalities in patients with intermediate pretest probability of coronary artery disease. Eur J Med 2000 Mar; 27(3): 327-32
11. Elhendy A, Candrasekaran K, Gersh BJ, Mahoney D, Burger KN, Functional and prognostic significance of exercise-induced ventricular Arrhythmias in patients with suspected coronary disease. Am J Cardiol 2002 Jul 15; 90(2): 95-100

12. Fujiwara M, Asakuma S, Ohhira A, Masutani M, Shimizu E, Mine T, Ohyanagi M, Iwasaki T. Clinical characteristics of ventricular tachycardia and ventricular fibrillation in exercise stress testing. *J Cardiol* 2000 Dec; 36(6): 397-404
13. Felices Nieto A., Pavon Garcia M., Barquero Aroca J.M. et al. Role of coronary artery revascularization and aneurysmectomy in ventricular arrhythmias in the chronic phase of myocardial infarction. *Rev Esp Cardiol* 2002 Oct; 55(10):1052-6
15. Fejka M., Corpus R.A., Arends J., O'Neill W.W., Franklin B.A. Exercise-induced nonsustained ventricular tachycardia: a significant marker of coronary artery disease? *J Interv Cardiol* 2002 Jun; 15(3): 231-5
14. Fralkis J.P., Pothier C.E., Blackstone E.H., Lauer M.S. Frequent ventricular Ectopy after Exercise as a Predictor of Death. *The New England J of Medicine*, 2003, Vol. 348, № 9. p. 781-790
15. Josephson M.E., Spielman S.R., Greenspan A.M., Horowitz L.N. Electrophysiological observations on ventricular fibrillation in the human heart. – In: Sudden death/Ed. H.E. Kulbertus, H.J.J. Wellens. Haque – Boston – London: Martinus Nijhoff Publishers, 1980, 187-198
16. Lown B., Wolf M. Approaches to sudden death from coronarheart disease. *Circulation*, 1971, 44, 130-142
17. Marieb M.A., Beller G.A., Gibson R.S., Lerman B.B., Kaul S. Clinical relevance of exercise-induced ventricular Arrhythmias in suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1990 Jul 15; 66(2): 172-8
18. Windhagen-Mahnert B., Kadish A.H. Application of noninvasive and invasive tests for risk assessment in patients with ventricular arrhythmias. // *Cardiol Clin* 2000 May;18(2):243-63
19. Gertz EW, Wisneski JA, Stanley WC et al. Myocardial substrate utilization during exercise in humans. Dual carbon- labeled carbohydrate isotope experiments. *J Clin Invest* 1988;82(6):2017–25
20. Lopashuk GD, Belke DD, Gamble J, Itoi T, Schonenkess BO. Regulation of fatty acid oxidation in the mammalian heart in health and disease. *Biochem Biophys Acta*. 1994;1213:263-276

21. Liu B, Clanachan AS, Schulz R, Lopashuk GD. Cardiac efficiency is improved after ischemia by altering both the source and fate of protons. *Circ Res.* 1996;79:940-948
22. King LM, Opie LH. Glucose and glycogen utilization in myocardial ischemia – changes in metabolism and consequences for the myocyte. *Mol Cell Biochem.* 1998;180:3-26
23. Opie L.H. Reperfusion injury and its pharmacologic modification. *Circulation.* 1989;80(4):1049-62
24. Jurkovicova O., Cagan S. Reperfusion arrhythmias. *Bratisl Lek Listy.* 1998;99(3-4):162-71
25. P.B. Corr P.B., Witkovski F.X., Sobel B.E. Mechanisms Contributing to Malignant Dysrhythmias Induced by Ischemia in the Cat. *The Journal of Clinical Investigation.* 1978; 61:109-119
26. Вахляев В.Д., Недоступ А.В., Царегородцев Д.А., Мазинг М.Ю. Роль гуморальных факторов в патогенезе аритмий сердца. *Российский медицинский журнал.* 2000;2:54-7;4:47-50
27. Оковитый С.В. Клиническая фармакология антигипоксантов (часть II). *ФАРМиндекс-Практик* выпуск 2004;7:48-63
28. Бойцов С.А. Цитопротективная терапия при воспалительных заболеваниях миокарда. *ФАРМиндекс-Практик.* 2003;5:5-21
29. Михин В.П., Михайлова Т.Ю., Харченко А.В., Прасолов А.В. Эффективность пролонгированных нитратов у больных стабильной стенокардией напряжения на фоне сочетанного применения мексикора. *Клинические исследования лекарственных средств в России,* 2003;2:23
30. Бойцов С.А., Фролов А.А, Полумисков В.Ю. Клиническое изучение противоишемического препарата мексикор у больных с неосложненными формами ИМ с зубцом Q. *Клин. исследования лекарственных средств в России.* 2004;2
31. Голиков А.П., Полумисков В.Ю., Михин В.П., Бойцов С.А. Мексикор в терапии острого коронарного синдрома. Тез. докл. XI Российского национального конгресса "Человек и лекарство". Москва, 19-23 апреля 2004г. - С.123

32. Papadopoulos CL, Kanonidis IE, Kotridis PS, Papayannis IL, Savatis SC, Missopoulou-Kokka AI, Nikolaidis NK, Koukoulekidis GN, Sakadamis GC. The effect of trimetazidine on reperfusion arrhythmias in acute myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 1996 Jul 26;55(2):137-42
33. Нестерова И. В., Кутузова А. Э., Свешников Ю. Г., Ситникова М. Ю., Недошивин А. О. Влияние лечения триметазином на характеристику аритмий и показатели вариабельности ритма сердца у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Терапевтический архив.* 2003;3:61-64
34. Кечкер М.И., Лебедева Е.Л. Антиаритмический эффект триметазида у больных ишемической болезнью сердца с экстрасистолией и парасистолией. *Вестник Аритмологии.* 2003;31:26-31
35. 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;5
36. El-Kady T, El-Sabban K, Gabaly M, Sabry A, Abdel-Hady S. *Am J Cardiovasc Drugs.* Effects of trimetazidine on myocardial perfusion and the contractile response of chronically dysfunctional myocardium in ischemic cardiomyopathy : a 24-month study. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2005;5(4):271-8. 2005;5(4):271-8
37. Spadafora M, Cuocolo A, Golia R, De Rimini ML, Rosato G, Rizzo V, Sullo P, Florimonte L, Mansi L, Miletto P. Effect of trimetazidine on ⁹⁹Tcm-tetrofosmin uptake in patients with coronary artery disease. *Nucl Med Commun.* 2000 Jan;21(1):49-54
38. Feola M, Biggi A, Francini A, Leonardi G, Ribichini F, Ferrero V, Uslenghi E. The acute administration of trimetazidine modified myocardial perfusion and left ventricular function in 31 patients with ischaemic ventricular dysfunction. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2004 Aug;20(4):315-20
39. (Карпов Р.С., Кошельская О.А., Чернов В.И., Очередко Н.А., Ефимова Е.В., Атрошенко А.В. Клиническая эффективность комбинированной терапии триметазином и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента у

- больных артериальной гипертонией и ИБС, ассоциированных с сахарным диабетом 2-го типа. Кардиология. 2004;44(5):43-7
40. Schelbert H.R., Henze E., Schon H.R., et al., C-11 palmitate for the noninvasive evaluation of regional myocardial fatty acid metabolism with positron computed tomography. IV. In vivo demonstration of impaired fatty acid oxidation in acute myocardial ischemia // *Am. Heart J.* – 1983. - Vol. 106. – P.736-750
41. Grover M., Schwaiger M., Sochor H. C-11 palmitic acid kinetics and positron emission tomography detect pacing-induced ischemia in patients with coronary artery disease // *Circulation.* – 1984.– Vol 70 (Supp II). - P.II-340
42. Bergman S.R. Use and limitations of metabolic tracers labeled with positron-emitting radionuclides in the identification of viable myocardium. // *J Nucl Med.* - 1994.-Vol 35(Suppl).-P. 15S-22S
43. Caldwell J.H., Martin G.V., Link J.M et. al Iodophenylpentadecanoic acid-myocardial blood flow relationship during maximal exercise with coronary occlusion // *J Nucl. Med.* - 1990. – N.31. – P. 99-105
44. Рыжкова Д.В. Автореф. на соискание ученой степени канд. мед. наук. 2002
45. Lerch R.A., Ambos H.D., Bergmann S.R. et. al. Localisation of viable but ischemic myocardium by positron emission tomography (PET) with ¹¹C-palmitat // *Circulation.* - 1986. - N.64. – P.689-699
46. Leea L., Horowitzb J., Frenneauxa M. Metabolic manipulation in ischaemic heart disease, a novel approach to treatment. *European Heart Journal.* 2004;25: 634–641
47. Pauly DF., Pepine CJ. Ischemic Heart Disease: Metabolic Approaches to Management. *Clin Cardiol* 2004;27:439–441
48. Lopashuk G.D., Kantor P.F., Dyck J.B.R. Оптимизация метаболизма сердечной мышцы: новый подход к лечению ишемической болезни сердца? *Медикография.* 1999;21(2):21-28
49. Grynberg A. Роль липидов в метаболизме сердечной мышцы. *Медикография.* 1999;21(2):29-38
50. Depre C., Vanoverschelde J-L. J., Taegtmeyer H. Glucose for the Heart. (*Circulation.* 1999;99:578-588