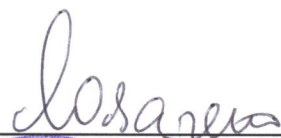


УТВЕРЖДАЮ

Ректор ГОУ ВПО
Курского государственного
медицинского университета
профессор, д.м.н.

 **А.И.Лазарев**

2007 г.



О Т Ч Е Т

о результатах клинического исследования

**Изучение эффективности применения препарата Мексикор в
комплексной терапии прогрессирующей стенокардии и
острого коронарного синдрома**

Курск - 2007 г.

Список исполнителей

1. Зав.кафедрой внутренних болезней № 2
ГОУ ВПО КГМУ
профессор, д.м.н. В.П. Михин
2. Ассистент кафедры анестезиологии и
реаниматологии ГОУ ВПО КГМУ, к.м.н. Е.Н.Богословская
3. Зав. кардиологическим отделением
МУЗ ГБСМП г.Курска И.Н.Титоренко
4. Врач-ординатор кардиологического
отделения МУЗ ГБСМП г. Курска Н.В.Весельева

РЕФЕРАТ

Выполнено клиническое открытое, рандомизированное в параллельных группах исследование по оценке клинической эффективности парентеральной (100 мг) форм препарата Мексикор в качестве кардиопротективного средства у 182 больных ишемической болезнью сердца с острым коронарным синдромом, из которых в процессе интенсивной терапии у 102 зафиксирована прогрессирующая стенокардия с последующей стабилизацией, у 80 острый коронарный синдром реализовался в инфаркт миокарда. На фоне традиционной терапии антикоагулянтами, дезагрегантами, бета-адреноблокаторами, нитратами Мексикор назначался по капсуле (100 мг) внутрь 3 раза в сутки (суточная доза 300 мг/сут).

Цель работы – изучить эффективность Мексикора в составе комплексной терапии больных с острым коронарным синдромом (прогрессирующей стенокардии и острого инфаркта миокарда), разработать тактику его применения, определить переносимость и безопасность Мексикора в указанной лекарственной форме и дозировке.

В клинических условиях показана способность Мексикора ускорять стабилизацию прогрессирующей стенокардии, препятствовать развитию инфаркта миокарда. Включение Мексикора в комплексную терапию прогрессирующей стенокардии привело, в сравнение с плацебо, к уменьшению общего числа эпизодов ишемии, сокращению частоты болевых приступов.

Применение Мексикора сопровождалось уменьшением суммарного интеграла смещения сегмента ST, а также отношения частоты болевых/безболевых периодов ишемии в более ранние сроки терапии, чем в группах сравнения. Лечение Мексикором позволило сократить число аритмических эпизодов.

Терапия Мексикором достоверно ускорила восстановление диастолической функции левого желудочка в сравнении с контрольной группой.

При лечении Мексикором отмечено существенное снижение уровня продуктов перекисного окисления липидов крови, что свидетельствует о спо-

способности препарата уменьшать проявления окислительного стресса при острой коронарной патологии.

Использование Мексикора у больных с первых суток инфаркта миокарда приводит к улучшению клинического течения болезни, улучшает сократимость левого желудочка и ускоряет восстановление сократимости миокарда, позитивно влияет на параметры внутрисердечной и центральной гемодинамики, уменьшает выраженность периинфарктной ишемии, снижает частоту нарушения ритма, а также существенно препятствует активации свободнорадикальных процессов в организме. Полученные результаты свидетельствуют о способности препарата у больных с острым коронарным синдромом оказывать на миокард противоишемическое действие.

Объем страниц-77 , таблиц 16, рисунков 19.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Разделы протокола	Стр.
Список исполнителей	2
Реферат	3
Оглавление	5
Введение.	6
1. Материалы и методы	13
1.1 Методика формирования контингента больных	13
1.2. Дизайн исследования	17
1.3. Методы обследования больных	20
1.4 Исключение больных из программы	23
1.5. Оценка безопасности препарата	24
1.6. Методы статистической обработки	25
1.7. Регистрация результатов.	25
2. Результаты исследования	26
2.1. Исходное состояние параметров перекисного окисления липидов, диастолической функции левого желудочка и суточного мониторирования ЭКГ у больных ОКС на фоне терапии кардиопротекторами	26
2.2. Параметры перекисного окисления липидов крови у больных острым коронарным синдромом на фоне терапии кардиопротектора	35
2.3. Параметры диастолической функции левого желудочка при остром коронарном синдроме на фоне лечения кардиопротекторами	40
2.4. Параметры суточного мониторирования ЭКГ у больных ОКС на фоне терапии кардиопротекторами	58
2.5. Оценка безопасности препарата и побочные эффекты	72
Заключение и выводы	74
Рекомендации	77
Литература	78

ВВЕДЕНИЕ

Выполнено открытое, рандомизированное в параллельных группах исследование переносимости, безопасности и эффективности капсулированной формы препарата Мексикор у больных ИБС с хронической сердечной недостаточностью в ГОУ ВПО Курский государственный медицинский университет (305041, г Курск, ул.К.Маркса, д.3) в клинике кафедры внутренних болезней №2. на базе кардиологического отделения Городской больницы скорой медицинской помощи (МУЗ ГБ СМП) г. Курска, городской поликлиники № 2 г. Курска, в период 2003-2007гг. с разрешения Регионального этического комитета (протокол №9 от 4.12.2002г.) и Комитета по этике при федеральном органе контроля качества, эффективности, безопасности лекарственных средств и медицинской техники (протокол №16 от 4.07.2001г.).

Теоретическое обоснование применения препарата Мексикор у больных с острым коронарным синдромом.

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

В этой связи особый интерес представляет новое направление в лечении ИБС – миокардиальная цитопротекция. В отличие от традиционных методов лечения, направленных на непосредственное улучшение коронарного кровообращения, в основе принципов действия современных цитопротекторов лежит их свойство увеличивать способность миокарда переносить ишемию, не теряя или быстро восстанавливая при этом свою функциональную активность. История создания кардиопротективных препаратов насчитывает несколько десятилетий. На первых порах попытки цитопротекции, направленные на увеличение жизнеспособности миокарда в условиях ишемии сводились к применению энергоемких субстратов, занимающих промежуточное положение в цикле окисления глюкозы, других энергетических цепей, и потому требующих меньше кислорода для своего окисления и получения молекул АТФ. Однако клинические исследования в этом направлении подтвердили бесперспективность такого пути цитопротекции в связи с невозможностью доставки энергоемких субстратов в митохондрии клеток, где происходит энергообмен. Безуспешными оказались попытки активации анаэробного гликолиза, в связи с малой энергоотдачей этого процесса. В последнее десятилетие был выбран другой путь цитопротективного воздействия на ишемизированную клетку – оптимизация энергообмена, ведущего к уменьшению потребности миокарда в кислороде, необходимого для аэробного окисления [1-4].

В клетке основными энергетическими субстратами для окисления служат жирные кислоты и глюкоза. Внутримитохондриальное окисление жирных кислот, в отличие от окисления глюкозы, дает значительно большее число молекул АТФ, но и требует большего числа молекул кислорода. Окисление глюкозы менее кислородозатратно, но и обеспечивает образование меньшего числа молекул АТФ. При сравнительном анализе энергопродуктивности глюкозы установлено, что на образование одной молекулы АТФ из глюкозы требуется на 22% кислорода меньше, чем при окислении жирной кислоты, кроме того, транспорт жирных кислот в митохондрии более энергозатратен, чем глюко-

зы, поэтому окисление последней в итоге позволяет сэкономить до 40% дефицитного в условиях ишемии кислорода. В этой связи ведущей задачей при разработке современных кардиопротективных средств было создание препаратов, стимулирующих гликолиз как более кислородсберегающий путь энергообмена [5,6].

Большинство используемых в настоящее время кардиопротекторов (триметазидин, ранолазин, милдронат) разными путями блокируют окисление жирных кислот в митохондриях и на альтернативной основе стимулируют окисление глюкозы. Мексикор является первым в своем роде цитопротективным препаратом, непосредственно стимулирующим гликолиз, менее кислородпотребные фрагменты цикла Кребса, цитохромную цепь и не влияющим непосредственно на окисление жирных кислот [9]

Другой отличительной чертой Мексикора служит его способность тормозить процессы свободнорадикального окисления, активирующиеся при реперфузии ишемизированных тканей (такие процессы происходят в периинфарктной зоне, при рецидивирующей ишемии миокарда, при нестабильной стенокардии и остром коронарном синдроме). Высокая концентрация пероксидов приводит к деструкции клеточных структур и ферментов, нарушает функцию клетки и запускает механизмы аутолиза. Поэтому использование Мексикора в таких ситуациях защищает ишемизированные ткани от последствий окислительного стресса и способствует сохранению ее функциональной активности [7,8].

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

Наличие у Мексикора оригинального и многогранного механизма действия открывает широкие перспективы его использования у больных коронар-

ным атеросклерозом в комбинации с традиционными антиангинальными средствами.

При ишемии миокарда развивается динамический дисбаланс между потребностью миокарда в кислороде и его реальным обеспечением. Такое несоответствие энергопотребности клетки с возможностями ее внутриклеточной энергопродукции приводит к развитию гипоксии миокарда. Гипоксия миокарда сопровождается двумя кардинальными патологическими нарушениями внутриклеточного метаболизма: снижение продукции основного энергетического субстрата – молекул АТФ, и активацией процессов свободнорадикального окисления, ведущих к угнетению большинства ключевых ферментативных систем и непосредственному повреждению клеточных структур. Указанные процессы, в зависимости от их выраженности, в итоге приводят к нарушению функциональной активности кардиомиоцитов (сократимости, возбудимости, проводимости) либо непосредственной гибели клеток.

Процессы свободнорадикального окисления в значительной мере активируются при реперфузии ишемизированной зоны. Особенно выраженное проявление окислительного стресса проявляется на фоне острого коронарного синдрома, развивающемся инфаркте миокарда, при использовании в этот период фибринолитиков, применении ангиопластики, восстанавливающих перфузию в обширном ишемизированном участке, а также при внутривенной инфузии нитроглицерина, частично восстанавливающей перфузию за счет коллатерального кровотока. Реперфузионный синдром в свою очередь приводит к развитию реперфузионных желудочковых аритмий, крайне осложняющих течение острого коронарного синдрома. Кроме того, высокое содержание пероксидов в крови оказывают негативное воздействие на процессы коронарной гемодинамики [10].

Учитывая особенности механизмов действия Мексикора в отношении энергообмена, применение Мексикора способствует ограничению накопления жирных кислот и продуктов их промежуточного метаболизма в клетке в каче-

стве субстрата для свободнорадикального окисления, что наряду с непосредственной антиоксидантной активностью Мексикора, косвенно препятствует образованию липопероксидов [11,12].

Развитие острого коронарного синдрома сопровождается значительной активацией процессов свободнорадикального окисления в зоне некроза и ишемии на фоне существенного угнетения активности антиоксидантной системы организма у больных ишемической болезнью сердца. Наиболее выраженная активация свободнорадикальных процессов наблюдается в миокарде в период реперфузии, которая имеет место при транзиторной ишемии миокарда и периинфарктной зоне. Накопление свободных радикалов и продуктов свободнорадикального окисления в ткани и крови приводит к повреждению и дальнейшему распространению некроза кардиомиоцитов, нарушению функциональной активности кардиомиоцитов, что в итоге способствует расширению зоны: как зоны повреждения, так и зоны гибернирующего миокарда. Кроме того, повышение уровня пероксидов ускоряют дегенерацию эндогенного и экзогенного оксида азота (NO) – ведущего вазодилатирующего фактора, определяющего тонус коронарных артерий и объем коронарного кровотока. Вместе с тем, гидропероксиды способствуют активации свертывающей системы, что также приводит к нарушению коронарного кровотока и в итоге расширяет зону повреждения, увеличивает степень функциональных нарушений миокарда.

В этой связи, применение при остром коронарном синдроме препаратов, обладающих антиоксидантной и противоишемической активностью, представляется оправданным и весьма целесообразным.

По имеющимся на сегодняшний день данным, Мексикор (2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат), относящийся к группе 3 оксипиридинов, в эксперименте обладает антиоксидантной активностью и способен предупреждать стрессорные, гипоксические и реоксигенационные повреждения сердца [12].

Таким образом, представленные данные достаточно убедительно обосновывают необходимость использования противоишемических средств в терапии острых форм ИБС, которые могут существенно замедлить или, в идеале, предотвратить процесс ишемической деструкции миокарда. Наиболее перспективным с этой целью представляется использование препарата Мексикор, антиоксидантная и антиишемическая активность которого по экспериментальным и предварительным клиническим данным превосходит таковую у известных на сегодняшний день препаратов этой группы.

Цель исследования

Изучить эффективность Мексикора в составе комплексной терапии больных с острым коронарным синдромом (прогрессирующей стенокардии и острого инфаркта миокарда), разработать тактику его применения, определить переносимость и безопасность Мексикора в указанной лекарственной форме и дозировке.

Задачи исследования

1. Выявить особенности влияния Мексикора в сочетании с традиционной терапией на течение острого коронарного синдрома с оценкой эпизодов ишемии и аритмической активности миокарда.
2. Исследовать состояние диастолической функции миокарда левого желудочка у больных острым коронарным синдромом на фоне применения Мексикора и традиционной антиангинальной и антикоагулянтной терапии.
3. Изучить влияние Мексикора на содержание продуктов перекисного окисления липидов в крови больных с острым коронарным синдромом на фоне традиционной терапии антиангинальными и антикоагулянтными средствами.
4. Оценить безопасность терапии Мексикором у больных ИБС с острым коронарным синдромом.

I. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

Основной комплекс исследований, представленных в работе выполнен на клинической базе ГОУ ВПО КГМУ МУЗ ГБ СМП г. Курска.

1.1. *Методика формирования контингента больных*

Под наблюдением находилось 182 больных острым коронарным синдромом без элевации сегмента ST и с элевацией сегмента ST, у которых в последующем в процессе терапии и наблюдения была зафиксирована прогрессирующая стенокардия с дальнейшей стабилизацией, либо острый коронарный синдром реализовался в инфаркт миокарда.

Острый коронарный синдром без элевации ST, при котором была зафиксирована нестабильная стенокардия - 102 больных (100 мужчин, 2 женщины в состоянии менопаузы) в возрасте от 39 до 69 лет (в среднем $52,3 \pm 3,6$ лет). Продолжительность нестабильного периода к моменту обращения в стационар составила от 2-х часов до 7 суток. В 5 случаях дестабилизация стенокардии развилась на фоне повышенного артериального давления.

Исследование выполнено на 4 группах больных:

контрольная - 20 человек, получавшие традиционную терапию,

основная – 40 человек, получавших Мексикор в сочетании с традиционной терапией,

группа сравнения 1 - 22 человека, получавших триметазидин в сочетании с традиционной терапией,

группа сравнения 2 – 20 человек, получавших неотон в сочетании с традиционной терапией.

Среди пациентов у 36 была артериальная гипертензия 1-2 ст. (длительность от 3 до 12 лет), у 14 имел место постинфарктный кардиосклероз (сроком от 6 месяцев до 8 лет). Из исследования исключались больные с ранней перинфарктной стенокардией, постинфарктной аневризмой левого желудочка, с врожденными и приобретенными пороками сердца, тяжелой артериальной ги-

пертензией, хроническими обструктивными заболеваниями легких, сахарным диабетом средней и тяжелой степеней, проявлениями печеночной и почечной недостаточностями, а также пациенты с развившимся кардиогенным шоком, лица, отказавшиеся от участия в исследовании или участвующие в других клинических испытаниях лекарственных средств.

Больные с острым коронарным синдромом с элевацией ST, у которых был зафиксирован инфаркт миокарда – 80 человек, рандомизированы на 2 группы – основная (Мексикор + традиционная терапия) и контрольная (традиционная терапия), по 40 человек в каждой.

Диагностические критерии острого инфаркта миокарда

Диагноз острого ИМ устанавливался при наличии следующих критериев:

1. Повышение концентрации в плазме креатинфосфокиназы (КФК), как минимум в 2 раза превышающее верхнюю границу диапазона нормальных значений.
2. Пациент должен иметь типичную клиническую картину острого инфаркта миокарда **и/или** типичные изменения на ЭКГ.

Под типичными изменениями на ЭКГ понималось возникновение характерных для острого ИМ изменений сегмента ST или зубца T в двух или более соседних отведениях ЭКГ, появление новых патологических зубцов Q|QS в двух или более соседних отведениях ЭКГ, или возникновение блокады левой ножки пучка Гиса на фоне затянувшегося ангинозного синдрома.

В основную группу вошли 40 больных с острым инфарктом миокарда, средний возраст $50,3 \pm 2,6$ года, мужчин 29 (72,5%), женщин 11 (17,5%). При этом у 6 пациентов острый инфаркт миокарда развился на фоне существующего постинфарктного кардиосклероза (первый инфаркт миокарда развился более 1^{-го} года назад до включения в исследование).

По данным ЭКГ, **трансмуральный инфаркт** отмечался у 21 человека (52,5%), при этом трансмуральный инфаркт в области задней стенки с переходом на верхушку и перегородку левого желудочка отмечен у 13 человек (32,5%), с поражением передней стенки, перегородки, верхушки и боковой стенки – у 5 (12,5%), в области перегородки, верхушки и боковой стенки – 1 (2,5%), в области верхушки и боковой стенки или передней стенки и перегородки – 2 (5%).

У всех больных изменения на ЭКГ сопровождались затяжными (более 30 мин) типичными ангинозными болями. Признаков острой левожелудочковой недостаточности (отек легких, сердечная астма) не было.

У 2-х больных в первые сутки, при поступлении, отмечалась преходящая мерцательная аритмия, тахисистолическая форма, в одном случае в первые сутки отмечено преходящее трепетание предсердий правильной формы.

У 23 больных (57,5%) в анамнезе отмечено наличие артериальной гипертонии, продолжительностью от 5 до 12 лет, I ст. тяжести – у 1, II ст. тяжести у 8 (20%), III ст. – у 14 (35%), в двух случаях артериальная гипертония носила симптоматический характер и была следствием хронического пиелонефрита в фазе ремиссии и атеросклероза аорты и церебральных сосудов.

Блокады: блокада левой ножки п.Гиса отмечена у 1 больного, преходящая а/в блокада в острый период отмечена у 1 пациента, стабильная блокада передней ветви левой ножки п.Гиса – в 1 случае.

У 4-х больных с постинфарктным кардиосклерозом, до развития повторного инфаркта отмечалась недостаточность кровообращения II_A ст. по левожелудочковому типу.

Аневризма левого желудочка сформировалась в одном случае в подострый период.

Ожирение II ст. отмечено в 1 случае, ожирение III ст. – в 1 случае.

Летальных исходов в основной группе не было.

В контрольную группу вошли 40 больных с острым инфарктом миокарда, средний возраст $56,2 \pm 3,1$ года, мужчин 29 (72,5%), женщин 11 (17,5%). При этом у 8 пациентов острый инфаркт миокарда развился на фоне существующего постинфарктного кардиосклероза (первый инфаркт миокарда развился более 1^{-го} года назад до включения в исследование).

По данным ЭКГ, трансмуральный инфаркт отмечался у 15 человек (37,5%), при этом трансмуральный инфаркт в области задней стенки с переходом на верхушку и перегородку левого желудочка отмечен у 6 человек (15%), с поражением передней стенки, перегородки, верхушки и боковой стенки – у 3 (7,5%), в области перегородки, верхушки и боковой стенки – 3 (7,5%), в области верхушки и боковой стенки или передней стенки и перегородки – 3 (7,5%).

У всех больных изменения на ЭКГ сопровождались затяжными (более 30 мин) типичными ангинозными болями. Признаки острой левожелудочковой недостаточности (сердечная астма) зарегистрированы в 1 случае на 1 сут. за болевания, отек легких в острый период отмечен у 4-х больных на фоне пароксизмального суправентрикулярного нарушения ритма (2 случая) или фибрилляции желудочков (в двух случаях у умерших больных).

У 4-х больных в первые трое суток, отмечался пароксизм мерцательной аритмии, у 5 больных - переходящая тахисистолическая форма мерцательной аритмии.

У 22 больных (55%) в анамнезе отмечено наличие артериальной гипертонии, продолжительностью от 5 до 15 лет, I ст. тяжести – у 1, II ст. тяжести у 5 (15%), III ст. – у 16 (40%).

Блокады: у 1 пациента отмечена блокада левой ножки п.Гиса, у 1 – блокада передней ветви левой ножки п.Гиса, у 1 пациента – переходящая (в острый период) полная а/в блокада с восстановлением проводимости

В двух случаях у больных развилась очаговая гипостатическая пневмония в нижних долях легких.

У 4-х больных с постинфарктным кардиосклерозом, до развития повторного инфаркта отмечалась недостаточность кровообращения II_A ст. по левожелудочковому типу.

Постинфарктная аневризма левого желудочка сформировалась в одном случае.

Ожирение II ст. отмечено у 2^x пациентов

Двое пациентов контрольной группы скончались по причине развития фибрилляции желудочков и асистолии на 7 и 9 сут. болезни (реанимационные мероприятия были безуспешны).

Критериями включения больных в исследование были: возраст 39-69 лет; наличие острого коронарного синдрома, отсутствие вышеизложенных признаков исключения из исследования.

Сравниваемые в исследовании группы больных были рандомизированы (критериями служили возраст, наличие инфаркта в анамнезе).

В сравниваемых группах исходные значения средних величин большинства основных исследуемых параметров были достоверно между собой не различимы ($p > 0,05$), что свидетельствовало об однородности групп.

Во время исследования все больные соблюдали постельный (до 5 суток) и ограниченный двигательный режим (с 5 до 18 суток исследования).

1.2. Дизайн исследования

Больные с острым коронарным синдромом без элевации сегмента ST

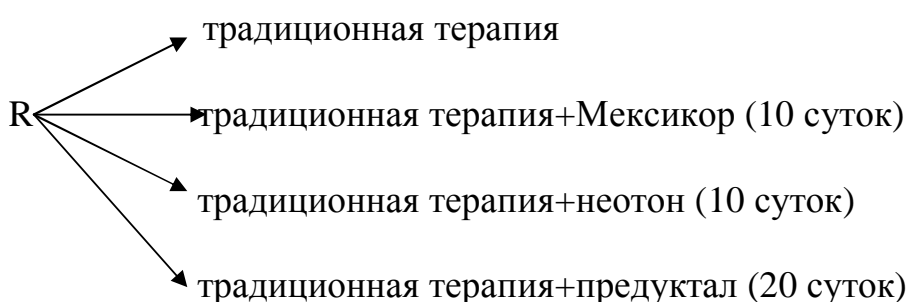
В работе изучалось влияние кардиопротекторов в сочетании с традиционной терапией на параметры перекисного окисления липидов крови, диастолическую функцию левого желудочка и результаты холтеровского мониторинга. У больных с острым коронарным синдромом традиционная терапия включала нитраты (внутривенно с последующим переходом на пероральные), β -адреноблокаторы, антиагреганты и антикоагулянты, наркотические анальгетики.

Для внутривенного капельного введения использовался нитроглицерин, в качестве пролонгированных нитратов применялся изосорбида-5 мононитрат (40-80 мг/сут), бета-адреноблокатора – метопролол (50-100 мг/сут). Применялся Аспирин Кардио (Bayer Pharma, 0,15 г/сут), низкомолекулярный гепарин (фраксипарин 0,6 мл 2 раза в сут) либо высокомолекулярный гепарин (20 тыс. сут в 4 приема).

В качестве кардиопротектора, применяли новый отечественный препарат Мексикор (в/в 400 мг/сут. 2 раза в сутки в течение 5 дней, с переходом на в/м введение в той же дозе 2 раза в сутки в последующие 5 дней). В группе сравнения 1 наряду с традиционной терапией использовался триметазидин (предуктал 35 мг 2 раза в сутки внутрь в период всего стационарного лечения). В группе сравнения 2 в качестве кардиопротектора использовался неотон (Скиапарелли-Вассерман, 6 г/сут в/в капельно 2 раза в сутки в течение 10 дней). Кратность приема, суточная доза и длительность введения кардиопротекторов соответствовали традиционным схемам их применения. Традиционная терапия продолжалась в течение всего периода пребывания больного в стационаре.

Схема назначения препаратов представлена ниже.

Схема назначения препаратов больным ОКС без элевации ST



R - рандомизация

Больные находились под наблюдением в течение 10 суток с момента поступления в стационар в условиях ограничения физической активности.

В соответствии с протоколом исследования выбор суточной дозы препаратов производился с учетом индивидуальной антиангинальной эффектив-

ности. В течение цикла лечения дозовый режим не менялся ни в одной из исследуемых групп, при возникновении ангиальных приступов больные принимали сублингвально нитраты.

Больные с острым коронарным синдромом с элевацией ST

Больные основной группы на фоне традиционной терапии, включающей

- применение нитратов (нитроглицерин внутривенно капельно по 10-30 мг/сут в первые сутки, с последующим переходом на таблетированные нитраты – нитросорбид 40-60 мг/сут, сустак fortae 4-6 табл/сут),
- наркотические анальгетики (морфин, промедол) для купирования болевого синдрома,
- гепарин (20-30 тыс. ед/сут под контролем свертывания крови)
- анаприлин (120-160 мг/сут) при отсутствии противопоказаний,
- аспирин/тромбоасс (150 мг/сут),
- седативные средства (тазепам, реланиум, радедорм) по показаниям.

получали **Мексикор** в суточной дозе 6-9 мг/кг/сут (в среднем 7,5мг/кг/сут).

Продолжительность парентерального введения Мексикора, начиная с первых суток составляла 14 суток. В первые 5 суток лечения препарат вводился через каждые 8 часов внутривенно капельно в течение 1 часа на физиологическом растворе объемом 100-150 мл. В последующие 9 суток препарат вводился через каждые 8 часов внутримышечно. После окончания курса парентеральной терапии Мексикором, препарат вводился перорально, по 1 капсуле три раза в день (0,3 г/сут) на протяжении 14 дней, с целью закрепления достигнутого эффекта.

Использовался ампулированный Мексикор 2 мл 5% раствора, производитель - ФГУП “Мосхимфармпрепараты имени Н.А.Семашко по лицензии ООО “ЭкоФармИнвест”, а также капсулированная форма препарата по 0,1г того же производителя.

Больные **контрольной группы** получали только традиционную вышеуказанную фоновую терапию. В 2-х случаях терапия была дополнена полусинтетическими антибиотиками пенициллинового ряда (ампиокс 4г/сут) для лечения гипостатической очаговой пневмонии в нижней доле правого легкого, развившейся в начале подострого периода трансмурального инфаркта.

В случаях возникновения суправентрикулярных пароксизмальных тахикардий, аритмии купировались по общепринятой схеме путем однократного внутривенного введения верапамила, либо новокаинамида.

1.3. Методы обследования

Больные с острым коронарным синдромом с элевацией ST

Методы обследования включали:

- 1) ***клиническое обследование*** с использованием опроса (жалобы), физических и аускультативных методов, измерения АД, частоты пульса, ЧСС и других общепринятых методов контроля состояния больных острым ИМ – ежедневно;
- 2) ***общепринятые клинические и биохимические исследования крови:***
 - Клинический анализ крови – при поступлении (исх.), 3, 14 сут., а также при выписке больного;
 - Общий анализ мочи – при поступлении (исх.), 3 и 14 сут., а также при выписке больного;
 - Биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, АсТ, АлТ, ЛДГ, билирубин, креатинин, С-реактивный белок, фибриноген – с использованием стандартных наборов «Lachema»), а также общий холестерин (ХС) и холестерин липопротеидов высокой плотности (ХСЛВП) ферментативным методом с использованием наборов «Копе» на спектрофотометре СФ 26 (при определении ХСЛВП липопротеиды низкой и очень низкой плотности осаждались марганцево-гепариновым реактивом;

электролиты плазмы (калий и натрий) – методом пламенной спектрофотометрии.

Указанные параметры измерялись при поступлении (исх.), на 3 сут., а также при выписке больного;

3) методы, подтверждающие наличие и срок давности острого ИМ

- общая креатинфосфокиназа - КФК МВ, в 1, 2, 3 сутки инфаркта (с использованием стандартных наборов «Lachema» на спектрофотометре СФ 26). В первые сутки забор крови производился через 12-24 часа от начала болевого синдрома, последующие два забора крови производились соответственно к концу вторых и третьих суток заболевания.

- ЭКГ в 12-ти стандартных отведениях в динамике – исх., 3, 14 сут. от начала ИМ, а также при выписке больного;

4) рентгенография легких в динамике – при возникновении признаков острой левожелудочковой недостаточности (в положении лежа);

5) оценка параметров интенсификации процессов свободнорадикального окисления липидов сыворотки крови (оценивали содержание в сыворотке крови первичных - диеновые конъюгаты и вторичных - малоновый диальдегид продуктов деградации липопероксидов) – исх, 2, 3, 7, 14 сут. от начала ИМ, а также при выписке больного. Содержание диеновых конъюгатов (ДК) в плазме определяли по их оптической плотности при 233 нм [13], концентрацию МДА - по реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой при 532 нм. Результаты измерения выражали в нмоль/л, измерения проводили на спектрофотометре СФ 26.

6) оценку сократительной функции миокарда проводили путем регистрации параметров, отражающих систолическую и диастолическую дисфункцию левого желудочка.

Систолическая функция – фракция выброса (%EF), ударный индекс (УИ), систолический индекс (СИ), удельное периферическое сопротивление (УПС).

Диастолическая функция – методом доплерэхокардиографии, путем оценки параметров трансмитрального потока. Рассчитывали время ускорения и замедления трансмитрального потока, время изоволемиического сокращения и расслабления левого желудочка, среднюю скорость трансмитрального потока, **Index = (IVCT+IVRT)/ET**.

Использовали апикальный доступ из четырехкамерной позиции: датчик устанавливали в области верхушечного толчка, определяемого визуально или пальпаторно. Под контролем двухмерного эхокардиографического изображения контрольный объем устанавливали параллельно потоку крови, на уровне краевых отделов створок митрального клапана так, чтобы скорость раннего диастолического типа была максимальной.

Также оценивалось количество зон гипо-, дис- и акинезии по 4-х бальной системе. Полость левого желудочка при этом разделялась на 16 сегментов, рассчитывался индекс сократимости (ИС), как *S баллов по всем сегментам левого желудочка/16* (в норме ИС=1) Указанная методика оценки сократимости и рассчитываемые параметры являются более информативными при инфаркте левого желудочка и обладают большей чувствительностью, чем параметры %EF и УИ.

Ультразвуковое сканирование и эходопплеркардиография проводилась аппаратом «Sonar –500» НР в 1, 3 14 сутки и при выписке.

- 7) **суточное (холтеровское мониторирование) ЭКГ** – 1, 3, 14 сут. от начала ИМ с регистрацией частоты, выраженности, продолжительности периодов ишемии (по состоянию сегмента ST,) с расчетом суммарного интеграла смещения ST, суммарной длительности эпизодов

отклонения ST, количества аритмических осложнений, с выделением числа желудочковых и суправентрикулярных аритмий

Больные с острым коронарным синдромом без элевации ST

Больным с острым коронарным синдромом без элевации ST проводили вышеуказанные функциональные и биохимические исследования.

Сроки проведения исследований

Пробы крови брали у больных из локтевой вены до начала приема препаратов, на 3, 5, 7 и 10 сутки лечения. В качестве антикоагулянта и антиоксиданта использовали ЭДТА из расчета 1 мг/мл крови.

Сонографическое исследование левого желудочка проводилось на 1, 5, 10-ые сутки наблюдения.

1.4 Методы исключения больных из исследования

- Перерыв в получении препарата пациентом более одних суток.
- Больной решает, что в его интересах лучше прекратить участие в исследовании, т.е. отзывает свое согласие.
- Возникает непереносимое нежелательное явление, которое исследователь связывает с приемом исследуемого препарата или которое препятствует продолжению приема препарата пациентом.
- Возникает угрожающее жизни нежелательное явление или изменение в лабораторных/функциональных параметрах, которое подозревают связанным с приемом исследуемого препарата.
- Возникновение любого из состояний, входящих в критерии исключения
- Нарушение протокола

1.5. Оценка безопасности препарата

Параметры оценки безопасности включали функциональные, лабораторные данные и все возникающие побочные явления как со стороны субъективного и клинического статуса больного, так и параклинических параметров. Регистрировались все нежелательные явления, оценивались показатели жизненных функций.

Информация обо всех побочных явлениях, которые наблюдались во время проведения исследования, вносилась в Индивидуальную регистрационную карту, а также заполнена карта о побочном явлении препарата. Побочным явлением считалось любое нежелательное изменение состояния больного, отличное от состояния пред началом лечения, связанное или не связанное с изучаемым препаратом или любым другим препаратом, используемым в сопутствующей медикаментозной терапии.

Связь между применением исследуемого препарата и возникновением нежелательного явления оценивается исследователем по 2 категориям: либо как подозреваемое наличие связи, либо как подозреваемое отсутствие связи.

Связь нежелательных явлений с приемом исследуемого препарата

Подозреваемое отсутствие связи	Возникновение клинического явления не соотносимо с приемом исследуемого препарата по времени, что дает основания считать причинно-следственную связь маловероятной, или наблюдаемое явление вполне объяснимо приемом других препаратов, видов лечения или наличием основного заболевания
Подозреваемое наличие связи	Возникновение клинического явления соотносимо по времени с приемом исследуемого препарата, что дает основания считать причинно-следственную связь возможной, или наблюдаемое явление невозможно с достаточной степенью уверенности объяснить приемом других препаратов, видов лечения или наличием основного заболевания

1.6. Методы статистической обработки материалов

Статистическая обработка материалов исследования производилась стандартными методами параметрической статистики с использованием компьютерной программы Statistica 6.0. с помощью приложения ANOVA. Для оценки достоверности различий между группами применялись: дисперсионный анализ, критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони, критерии Крускала-Уоллиса и Манна-Уитни. Для оценки достоверности изменений показателей на фоне лечения применялись критерии Стьюдента и Уилкоксона. Для выявления значимой корреляционной связи между показателями использовались коэффициенты ранговой корреляции Спирмена и Пирсона.

1.7. Регистрация результатов

Все полученные результаты наблюдения за больным и клинических исследований в соответствии с Протоколом вносились в Индивидуальные регистрационные карты больных.

Включение больного в исследование осуществлялось при получении от пациента письменного информированного согласия в соответствии с Протоколом. Каждый пациент был информирован о характере исследования, его целях, проводимых процедурах, об ожидаемой продолжительности, возможном риске и пользе, а также о любых, связанных с участием в нем неудобствах. Каждый пациент был проинформирован о том, что его участие в исследовании – добровольное и что он/она может в любое время отказаться от участия, и что данный отказ не повлияет на проведение ему/ей дальнейшего лечения или на отношения с лечащим врачом.

Текст документа об информированном согласии предоставлялся в виде стандартного письменного объяснения (в соответствии с Протоколом) До получения информированного согласия пациент в исследование не включался.

II. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Исходное состояние параметров ПОЛ, диастолической функции левого желудочка и суточного мониторирования в исследуемых группах *Больные с острым коронарным синдромом без элевации ST.*

Анализ исходного состояния основных параметров, отражающих перекисное окисление липидов в крови, диастолическую функцию левого желудочка и недостаточность кровоснабжения миокарда по результатам мониторирования ЭКГ (табл. 1.) показал, что во всех включенных в исследование группах больных отмечалось высокое содержание первичных и вторичных продуктов ПОЛ крови, наличие диастолической дисфункции левого желудочка и недостаточности коронарного кровотока.

Табл. 1.

Исходные значения параметров ПОЛ крови, диастолической функции левого желудочка и результатов холтеровского мониторирования ЭКГ у больных ИБС, нестабильной стенокардии перед началом терапии (M±m).

Показатели	Используемые препараты			
	Контроль	Мексикор	Предуктал	Неотон
№ группы	1	2	3	4
Возраст	52,8±3,1	49,3±2,9	53,2±3,6	54,7±2,9
ДК	29,3±1,6	35,2±1,7*	27,4±1,4	30,4±1,4
МДА	25,9±1,5	31,3±1,6*	25,9±1,6	27,6±1,3
АТ _Е	92,3±4,4	84,2±3,6	79,4±3,6*	81,2±3,4
ДТ _Е	186,7±7,2	152,7±4,7	150,4±4,7	156,4±8,3
АТ _А	95,3±6,0	82,7±4,3	69,4±4,1*	72,6±3,8*
ДТ _А	96,7±6,1	86,4±4,9	86,4±3,2	80,6±3,4*
V _Е	62,5±4,9	61,4±4,3	69,7±3,5	67,4±3,4
V _А	68,3±3,9	69,1±5,1	65,4±2,7	69,2±2,8
Е/А	0,90±0,03	0,90±0,02	1,07±0,05	0,90±0,02
ЕТ	478,9±29,0	422,5±21,7	502,5±32,4*	-
IVCT	81,3±4,0	74,0±3,5	97,4±4,4*	88,4±3,9
IVRT	120,7±5,9	122,7±4,8	159,7±6,7*	142,6±7,1
Index	0,42±0,04	0,47±0,04	0,43±0,05	-
Общ.кол-во ишем. изм. за сутки	3,80±0,05	2,90±0,04	2,70±0,08	2,30±0,03

	1	2	3	4
Число болевых эпизодов ишемии за сутки	2,20±0,03	2,10±0,03	1,70±0,02	1,90±0,03
Число безболевых эпизодов ишемии за сутки	1,60±0,04	0,90±0,02	1,00±0,01	0,40±0,01*
Продолжительность ишемии за сутки, мин	38,7±2,5	28,9±2,4	33,5±3,2	23,1±1,5*
Суммарное значение интеграла ST, кВ*мин	91,1±8,4	149,9±5,0*	146,9±6,1*	117,1±2,5*
ЧСС/мин пороговая	90,1±4,5	95,8±5,5	92,5±4,3	94,8±5,1
ЧСС/мин максимальная	103,0±4,7	109,1±7,0	108,7±5,5	114,8±4,7
Кол-во желудочковых аритмий	290,0±31,3	865,5±38,8*	474,6±20,4*	318,2±15,1*
Кол-во наджел. аритмий	93,0±13,9	150,4±15,2*	239,7±18,7*	129,4±8,1*

Примечание: * $p < 0,05$; различия в сравнении с контрольной группой достоверны.

Статистический анализ исходных средних значений исследуемых параметров включенных в исследование больных показал, что различия между большинством средних значений указанных соответствующих параметров статистически недостоверны ($p > 0,05$).

Отсутствие статистически значимых различий между большинством исходных значений основных исследуемых параметров в группах, наличие единых критериев включения больных в исследование позволили считать выделенные группы больных однородными и сопоставимыми, что позволяет проводить сравнительный анализ характера изменений исследуемых параметров под влиянием используемых медикаментозных средств.

Больные с острым коронарным синдромом с элевацией ST.

В основной группе у 2-х больных в первые сутки, при поступлении, отмечалась преходящая мерцательная аритмия, тахисистолическая форма; в одном случае в первые сутки отмечено преходящее трепетание предсердий правильной формы.

В контрольной группе признаки острой левожелудочковой недостаточности (сердечная астма) зарегистрированы в 1 случае на 1 сут. заболевания, отек легких в острый период отмечен у 4-х больных на фоне пароксизмально-го суправентрикулярного нарушения ритма (2 случая) или фибрилляции желудочков (в двух случаях у умерших больных). Во всех случаях отек легких имел типичную клиническую и рентгенологическую картину.

У 4-х больных в первые трое суток, отмечался пароксизм мерцательной аритмии, у 5 больных - преходящая тахисистолическая форма мерцательной аритмии. Нарушения ритма были купированы внутривенным введением верапамила (новокаинамида) и панангина.

В двух случаях у больных развилась очаговая гипостатическая пневмония в нижних долях легких (на 5 и 6 день соответственно), подтвержденная рентгенологически. На фоне плановой терапии и парентерального введения ампиокса (4г/сут), а также комплекса дыхательной гимнастики, к моменту выписки пневмония находилась в фазе разрешения.

Двое пациентов контрольной группы скончались по причине развития фибрилляции желудочков и асистолии на 7 и 9 сут. (реанимационные мероприятия были безуспешны).

Результаты лабораторных и общеклинических исследований больных ОКС с элевацией ST.

Результаты лабораторных общеклинических исследований (общий анализ крови, общий анализ мочи) представлены в табл.2 и 3. Все исходные значения исследуемых параметров на выходили за пределы общепринятой нормы. Статистический анализ динамики указанных параметров показал, что как в

основной, так и в контрольной группах к 3 суткам у больных с острым инфарктом миокарда наблюдалось увеличение абсолютного числа лейкоцитов, отмечено увеличение палочкоядерных форм, уменьшение эозинофилов. К 14 сут. болезни указанные параметры приближались к норме, отмечено сохраняющееся умеренное ускорение СОЭ, которая нормализовалась ко дню выписки. Достоверны различий в характере динамики указанных параметров в контрольной и основной группах не обнаружено ($p>0,05$).

Патологических изменений со стороны показателей общего анализа мочи в обеих группах не выявлено. У 20 и 26% больных основной и 23 и 15% контрольной группы в моче наблюдалось небольшое количество оксалатов и уратов соответственно. У больных старших возрастных групп, имеющих в анамнезе длительно текущую артериальную гипертонию периодически наблюдались единичные 1-2 в поле зрения эритроциты, а также следы белка, что было обусловлено существующей на фоне гипертонии ангио- и нефропатии. На фоне терапии Мексикором и в контрольной группе динамики указанных параметров не было. Достоверных колебаний остальных параметров общего анализа мочи за время наблюдения как в основной, так и в контрольной группах не обнаружено.

Табл.2.

Параметры общего анализа крови больных ОКС с элевацией сегмента ST ($M\pm m$).

	Параметры	Группа	До Лечения	3 сут	14 сут	При выписке
1.	Гематокрит %	Мексикор	41,7±1,6	39,2±1,7	40,3±1,4	38,9±1,4
		Контроль	39,9±1,4	42,3±1,5	41,2±1,6	40,6±1,4
2.	Гемоглобин г/л	Мексикор	133,2±2,1	129,7± 1,4	135,8±2,3	130,2±2,1
		Контроль	136,2±1,8	133,4±1,9	132,8±2,4	137,8±2,1
3.	Лейкоциты $\times 10^3$ /мкл	Мексикор	4,72±0,36	9,68±0,67*	5,18±0,41	5,33±0,39
		Контроль	4,29±0,40	11,24±0,68*	4,97±0,35	4,32±0,43
4.	Палочкоядерные %	Мексикор	3,41±0,31	9,6±0,81*	3,91±0,33	2,71±0,43
		Контроль	3,11±0,25	10,4±0,76*	3,9±0,37	3,60±0,30
5.	Сегментоядерные %	Мексикор	61,7±3,4	53,8±3,1	63,1±3,0	67,1±3,2
		Контроль	59,8±3,6	56,0±3,8	56,8±4,1	57,1±3,8
6.	Эозинофилы %	Мексикор	2,31±0,37	0,72± 0,14*	1,22±0,24*	2,14±0,16

		Контроль	1,91±0,25	1,03±0,23*	1,23±0,29*	1,57±0,32
7.	Базофилы %	Мексикор	0,32±0,06	0,30±0,06	0,36±0,06	0,30±0,05
		Контроль	0,49±0,08	0,52±0,07	0,41±0,07	0,47±0,07
8.	Моноциты %	Мексикор	6,20±0,21	5,61±0,24	6,81±0,43	5,87±0,21
		Контроль	4,72±0,23	4,59±0,21	5,17±0,31	5,23±0,33
9.	Лимфоциты %	Мексикор	26,7±2,0	30,1±2,1	28,9±1,9	24,6±1,8
		Контроль	29,6±1,8	27,3±1,8	32,7±1,6	33,8±2,3
10.	Тромбоциты x10 ³ /мкл	Мексикор	246,2±14,7	241,4±13,9	238,7±14,9	252,8±12,8
		Контроль	264,7±13,8	273,7±15,6	267,5±16,2	277,4±15,2
11.	Эритроциты млн/мкл	Мексикор	4,14±0,06	3,99±0,08	4,16±0,07	4,23±0,05
		Контроль	4,29±0,07	4,15±0,05	4,19±0,09	4,33±0,06
12.	СОЭ мм/час	Мексикор	6,71±0,27	7,45±0,25	15,2±0,43*	8,62±0,39
		Контроль	7,92±0,28	8,78±0,27	14,2±0,28*	9,6±0,31*

* - P<0,05 (в сравнении с параметром до лечения в 1 сутки ИМ)

Табл.3.

Параметры общего анализа мочи больных ОКС с элевацией ST на фоне терапии Мексикором и в контрольной группе (M±m).

	Параметры	Группа	До Лечения	3 сут	14 сут	При Выписке
1.	Кол-во в пор- ции (достоверность не оценивалась)	Мексикор	141,7±26,4	175,2±34,8	214±47,5	169,3±33,2
		Контроль	173,4±38,2	189,2±40,6	149,9±31,2	217,7±41,4
2.	Прозрачность	Мексикор	прозрачн.	прозрачн.	прозрачн.	прозрачн.
		Контроль	прозрачн.	прозрачн.	прозрачн.	прозрачн.
3.	Реакция мочи	Мексикор	кислая	кислая	кислая	Кислая
		Контроль	кислая	кислая	кислая	Кислая
4.	Цвет	Мексикор	сол.желтый	сол.желтый	сол.желтый	сол.желтый
		Контроль	сол.желтый	сол.желтый	сол.желтый	сол.желтый
5.	Удельный вес	Мексикор	1,019±0,0024	1,021±0,0031	1,023±0,0023	1,020±0,0027
		Контроль	1,021±0,0030	1,018±0,0027	1,020±0,0028	1,020±0,0024
6.	Ацетон	Мексикор	Нет	Нет	Нет	Нет
		Контроль	Нет	Нет	Нет	Нет
7.	Белок	Мексикор	Нет	Нет	Нет	Нет
		Контроль	Нет	Нет	Нет	Нет
8.	Бактериурия	Мексикор	Нет	Нет	Нет	Нет
		Контроль	Нет	Нет	Нет	Нет
9.	Глюкозурия	Мексикор	Нет	Нет	Нет	Нет
		Контроль	Нет	Нет	Нет	Нет
10.	Кетоновые тела	Мексикор	Нет	Нет	Нет	Нет
		Контроль	Нет	Нет	Нет	Нет
11.	Лейкоциты	Мексикор	2,74,±0,16	3,01±0,23	2,31±0,21	2,51±0,15

	(в поле зрения)	Контроль	3,32±0,24	3,55±0,32	3,03±0,29	2,79±0,26
12.	Соли	Мексикор	Окслолаты (у 20% б-х) или Ураты (у 27% б-х) в небольш. к-ве	Окслолаты (у 24% б-х) или Ураты (у 32% б-х) в небольш. к-ве	Окслолаты (у 18% б-х) или Ураты (у 23% б-х) в небольш. к-ве	Окслолаты (у 18% б-х) или Ураты (у 25% б-х) в небольш. к-ве
		Контроль	Окслолаты (у 23% б-х) или Ураты (у 15% б-х) в небольш. к-ве	Окслолаты (у 23% б-х) или Ураты (у 18% б-х) в небольш. к-ве	Окслолаты (у 20% б-х) или Ураты (у 13% б-х) в небольш. к-ве	Окслолаты (у 20% б-х) или Ураты (у 18% б-х) в небольш. к-ве
13.	Цилиндры	Мексикор	0-1	0-1	0-1	0-1
		Контроль	0-1	0-1	0-1	0-1
14.	Эритроциты	Мексикор	0	0	0	0
		Контроль	0	0	0	0
15.	Эпителиаль- ные клетки	Мексикор	Единичны в поле зрения	Единичны в поле зрения	Единичны в поле зрения	Единичны в поле зрения
		Контроль	Единичны в поле зрения	Единичны в поле зрения	Единичны в поле зрения	Единичны в поле зрения

- - $P < 0,05$ (в сравнении с параметром до лечения в 1 сутки ИМ)

Состояние биохимических параметров крови у больных ОКС с элевацией ST на фоне терапии Мексикором и в контрольной группе.

Результаты исследования биохимических параметров крови у больных с ОКС с элевацией ST (острым инфарктом миокарда) на фоне терапии Мексикором и в контрольной группе представлены в табл.3. Из таблицы видно, что в обеих группах исходное содержание в сыворотке общего белка, альбумина, креатинина, билирубина находилось в пределах нормы и достоверно не изменялось в процессе лечения за период наблюдения. Активность АСТ, АЛТ, ЛДГ в первые сутки ИМ также не превышала нормальных значений, как в контрольной, так и основной группе. К 3 дню инфаркта у больных как основной, так и контрольной групп, отмечено повышение активности, в большей степени АсТ и в несколько меньшей – АЛТ, а также умеренный прирост активности ЛДГ ($P < 0,05$), что является закономерным явлением в острый период инфаркта. Ко дню выписки указанные параметры возвратились к нормальным величинам. Достоверных различий в характере и выраженности динамики указанных параметров в контрольной и основной группах не установлено (по критерию χ^2 , $P > 0,05$).

Исходное содержание глюкозы в контрольной и основной группах находилась в пределах верхней границы нормы, что является в большинстве случаев обширных инфарктов миокарда типичным явлением и обусловлено гиперкатехоламинемией на фоне болевого синдрома и не связано с нарушением толерантности к глюкозе [4]. К 3 суткам ИМ и при выписке уровень глюкозы крови лежал в пределах средних нормальных величин.

У некоторых больных в первые сутки ИМ в контрольной и основной группах наблюдалась слабоположительная (в пределах 0,5) реакция на С-реактивный белок. К 3 суткам ИМ уровень С-реактивного белка несколько увеличился (табл.4), а при выписке у большинства больных отсутствовал, или, в нескольких случаях, был слабоположительным (в пределах 0,5). Достоверных различий в характере динамики содержания в крови С-реактивного белка между группами не найдено.

В обеих группах отмечается некоторое повышение содержания фибриногена к 3 суткам ИМ, что также является закономерным процессом в острый период инфаркта.

Воздействия Мексикора на электролитный состав плазмы также не установлен.

Таким образом, анализ полученных результатов приведенных биохимических тестов свидетельствует, что Мексикор, при его применении у больных острым инфарктом миокарда не оказывает влияния на белковый обмен, выделительную функцию почек, азотистый и углеводный обмен, не влияет на функцию печени и электролитный баланс. Обнаружить достоверное влияние Мексикора на уровень холестерина в сыворотке, а также его фракционный состав не удалось.

Табл.4.

Биохимических параметров крови у больных ОКС с элевацией ST (острым инфарктом миокарда) на фоне терапии Мексикором и в контрольной группе.

	Параметры	Норма		До лечения	3 сут	При выписке
1.	Общий белок	65-85г/л	Мексикор	71,2±2,1	74,3±1,9	70,6±2,3
			Контроль	68,7±2,0	69,2±2,1	70,4±1,9
2.	Альбумин	35-50 г/л	Мексикор	36,3±1,2	34,1±1,1	35,4±0,9
			Контроль	38,4±1,1	37,3±1,0	39,7±1,1
3.	Креатинин	0,088-0,105 ммоль/л	Мексикор	0,083±0,04	0,090±0,04	0,85±0,04
			Контроль	0,096±0,005	0,103±0,05	0,092±0,03
4.	Билирубин (общий, непрямой)	8,5-20,5 (6,3-15) ммоль/л	Мексикор	11,8±0,7 8,5±0,5	13,2±0,8 9,2±0,5	12,6±0,7 9,3±0,3
			Контроль	13,6±0,8 10,1±0,06	13,9±0,7 10,1±0,6	15,3±0,9 10,7±0,6
5.	Активность АСТ	0,1-0,56 ммоль/л	Мексикор	0,45±0,02	1,41±0,04*	0,34±0,02
			Контроль	0,32±0,01	1,36±0,04*	0,29±0,02
6.	Активность АЛТ	0,1-0,68 ммоль/л	Мексикор	0,24±0,01	1,12±0,06*	0,15±0,02
			Контроль	0,18±0,01	1,07±0,05*	0,23±0,01
7.	Активность ЛДГ общей	0,8 – 4,1 ммоль/л	Мексикор	3,61±0,12	7,1±0,28*	3,81±0,18
			Контроль	3,32±0,14	7,4±0,33*	4,1±0,24*
8.	Глюкоза	3,2-5,6 ммоль/л	Мексикор	5,53±0,13	4,12±0,13*	4,31±0,14
			Контроль	5,41±0,16	4,53±0,12*	4,69±0,23*
9.	С-реактивный белок	0	Мексикор	0,02±0,02	1,3±0,14*	0,04±0,02
			Контроль	0,03±0,02	1,4±0,12*	0,05±0,02
10.	Фибриноген	2-4 г/л	Мексикор	2,83±0,18	5,32±0,24*	3,88±0,25*
			Контроль	3,26±0,15	5,67±0,33*	4,11±0,22*
11.	Натрий плазмы	130-156 ммоль/л	Мексикор	141,3±4,7	148,9±4,6	145,3±4,9
			Контроль	137,5±3,1	131,7±4,3	141,3±5,1
12.	Калий плазмы	3,4-5,3 ммоль/л	Мексикор	3,81±0,19	4,10±0,20	4,17±0,22
			Контроль	3,93±0,17	4,38±0,22	4,22±0,18

* - $P < 0,05$ (в сравнении с параметром в 1 сутки ИМ)

Активность креатинфосфокиназы (КФК) (для определения уровня которой забор крови производился через 12-24 часа от начала болевого синдрома, последующие два забора крови производились соответственно к концу вторых и третьих суток заболевания) у больных, получавших Мексикор и в контрольной группе была повышена с первых суток (превышала нормальные значения более

чем в 2 раза), после чего достоверно снижалась ко вторым суткам (оставаясь при этом выше нормы), к третьим суткам активность КФК достигала нормальных величин (табл. 5). Достоверных различий в характере динамики активности КФК в основной и контрольной группах не найдено (по критерию χ^2 , $P > 0,05$). Высокий уровень КФК в первые сутки и типичная динамика значения его активности как в основной, так и в контрольной группе, подтверждали наличие острого инфаркта у включенных в исследование больных.

Достоверной динамики ПТИ в первые 3 суток лечения у больных как основной, так и контрольной групп не отмечено.

Время свертывания крови (в норме 4,5-6 мин) на фоне применения гепарина было увеличено в 1,7-1,9 раза и поддерживалось на стабильном уровне как в основной, так и контрольной группах.

Таким образом, Мексикор не оказывал каких-либо достоверных воздействий на параметры общего анализа крови, мочи, эффективность антикоагулянтной терапии.

Табл.5.

Активность креатинфосфокиназы (КФК), величина протромбинового индекса (ПТИ), время свертывания крови у больных ОКС с элевацией ST (инфарктом миокарда) основной и контрольной групп (M±m).

№ п/п	Параметры	Группы б-х	1 сутки ИМ	2 сутки ИМ	3 сутки ИМ
1.	КФК (мккат/л) Норма до 33	Мексикор	166,10±7,13	88,56±4,09*	26,73±1,08*
		Контроль	144,7±6,54	77,3±3,97*	28,5±1,11*
2.	ПТИ	Мексикор	84,3±4,2	81,8±3,9	79,3±4,0
		Контроль	86,3±3,9	82,2±4,2	81,6±4,0
3.	Время свертывания	Мексикор	10,7±0,2	11,2±0,3	11,1±0,2
		Контроль	10,4±0,3	11,3±0,3	11,4±0,3

Примечание: 1) * - $P < 0,05$ (в сравнении с параметром до лечения в 1 сутки ИМ)

2) забор крови для исследования ПТИ и времени свертывания производился на фоне введения антикоагулянтов (гепарин).

2.2. Параметры перекисного окисления липидов крови у больных острым коронарным синдромом на фоне терапии кардиопротекторами

Больные ОКС без элевации ST

Результаты влияния терапии Мексикора, предуктала и неотона на параметры ПОЛ у больных с нестабильной стенокардией представлены в табл.6 и рис.1,2.

Табл. 6.

Содержание диеновых конъюгатов и малонового диальдегида в плазме крови больных ИБС с нестабильной стенокардией на фоне терапии Мексикором, предукталом, неотоном при сочетании с традиционными препаратами ($M \pm m$); $n_1=20$, $n_2=40$, $n_3=22$, $n_4=20$

Показатели	№ гр.	Срок наблюдения (дни)				
		1	3	5	7	10
ДК, нмоль/л	Контр.	29,3±1,6	28,9±1,6	24,8±2,0	19,6±1,7*	16,9±1,3*
	Мексик	35,2±1,7	24,2±1,0*	16,5±0,8*	12,4±0,4*	10,3±0,3*
	Предукт.	31,1±4,2	30,6±4,8	25,0±5,3*	19,8±3,5*	12,9±2,4*
	Неотон	29,7±0,2	31,4±0,3	26,7±0,2	22,4±0,1*	20,6±0,2*
МДА, нмоль/л	Контр.	25,9±1,5	25,5±1,7	23,4±1,6	18,7±1,9*	15,9±1,1*
	Мексик	31,3±1,6	23,5±1,1*	15,7±0,9*	12,5±0,8*	10,8±0,7*
	Предукт.	26,9±3,5	26,9±4,3	23,3±4,6	19,6±4,5*	12,6±2,6*
	Неотон	27,4±0,3	29,6±0,1	25,8±0,3	22,6±0,2*	18,9±0,2*

Примечание: * - $P < 0,05$

Исходная концентрация ДК и МДА как в группах, получавших Мексикор, либо предуктал, либо неотон, а также в контрольной группе была высокой. Терапия Мексикором приводила к быстрому снижению концентрации ДК и МДА, начиная с 3-его дня приема препарата (соответственно на 31,2% и 24,9%). В последний день терапии Мексикором (5-ые сутки) содержание первичных продуктов уменьшилось на 53,1%, вторичных - на 49,8%, т.е. в 2 раза в сравнении с исходными данными ($p < 0,05$). К завершению наблюдения (10-ые сутки) уровень ДК стал меньше на 71,0%, а МДА - на 65,5% ($p < 0,05$).

Сочетание традиционной терапии и триметазидина также привело к статистически достоверному снижению содержания продуктов ПОЛ только к 5-ым суткам (ДК) и 7-ым суткам (МДА) наблюдения на 19,6% и 27,1% соответственно. К 10-ым суткам приема препарата концентрация ДК уменьшилась на 58,5%, а МДА - на 53,2% ($p < 0,05$).

При терапии неотоном концентрации ДК и МДА снизились лишь к 7-ым суткам наблюдения на 24,6% и 17,5% соответственно. К 10-ым суткам содержание ДК сократилось на 30,6%; МДА - на 31,0% ($p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями).

В контрольной группе содержание ДК и МДА начинало снижаться к 7-му дню терапии (соответственно на 33,1% и 24,3%). На 42,3% и 38,6% уменьшилась концентрация продуктов ПОЛ по тем же параметрам на 10-ые сутки ($p < 0,05$ в сравнении с исходными данными).

Уменьшение содержания ДК в крови пациентов всех групп опережало снижение концентрации МДА.

Отмена Мексикора и неотона не приводила к увеличению содержания ДК и МДА в плазме.

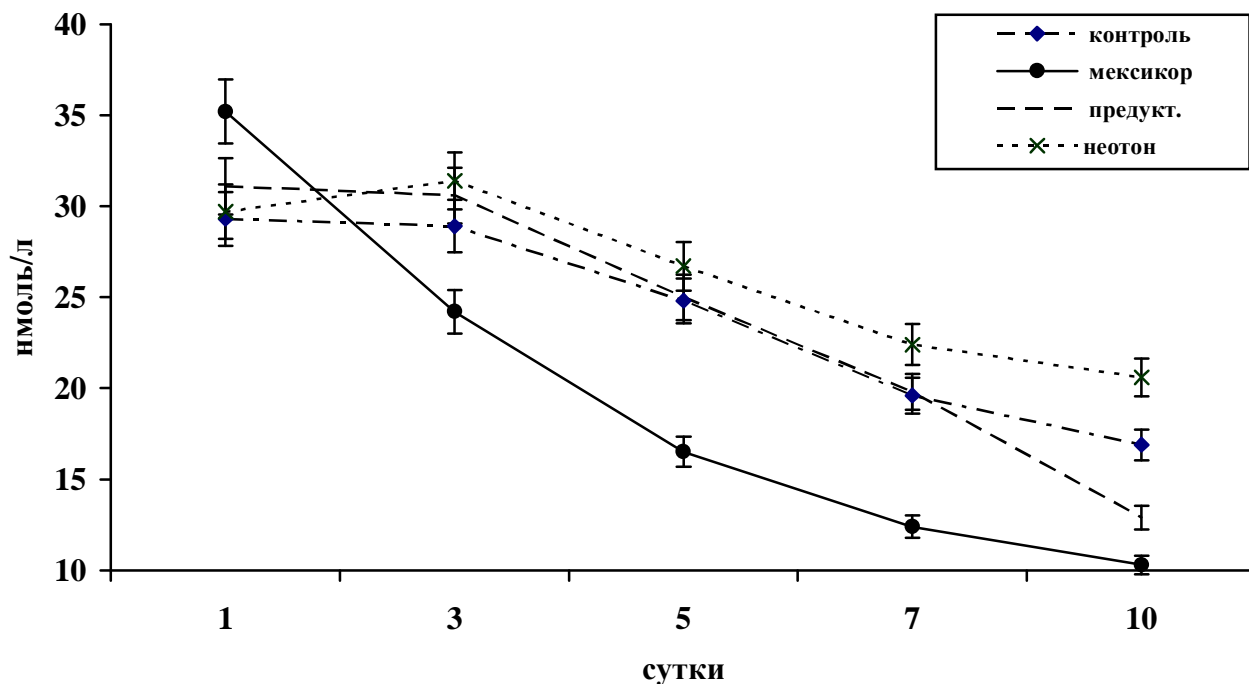


Рис.1. Содержание диеновых конъюгатов в крови больных прогрессирующей стенокардией на фоне терапии Мексикором, предукталом, неотоном в сочетании с традиционными препаратами.

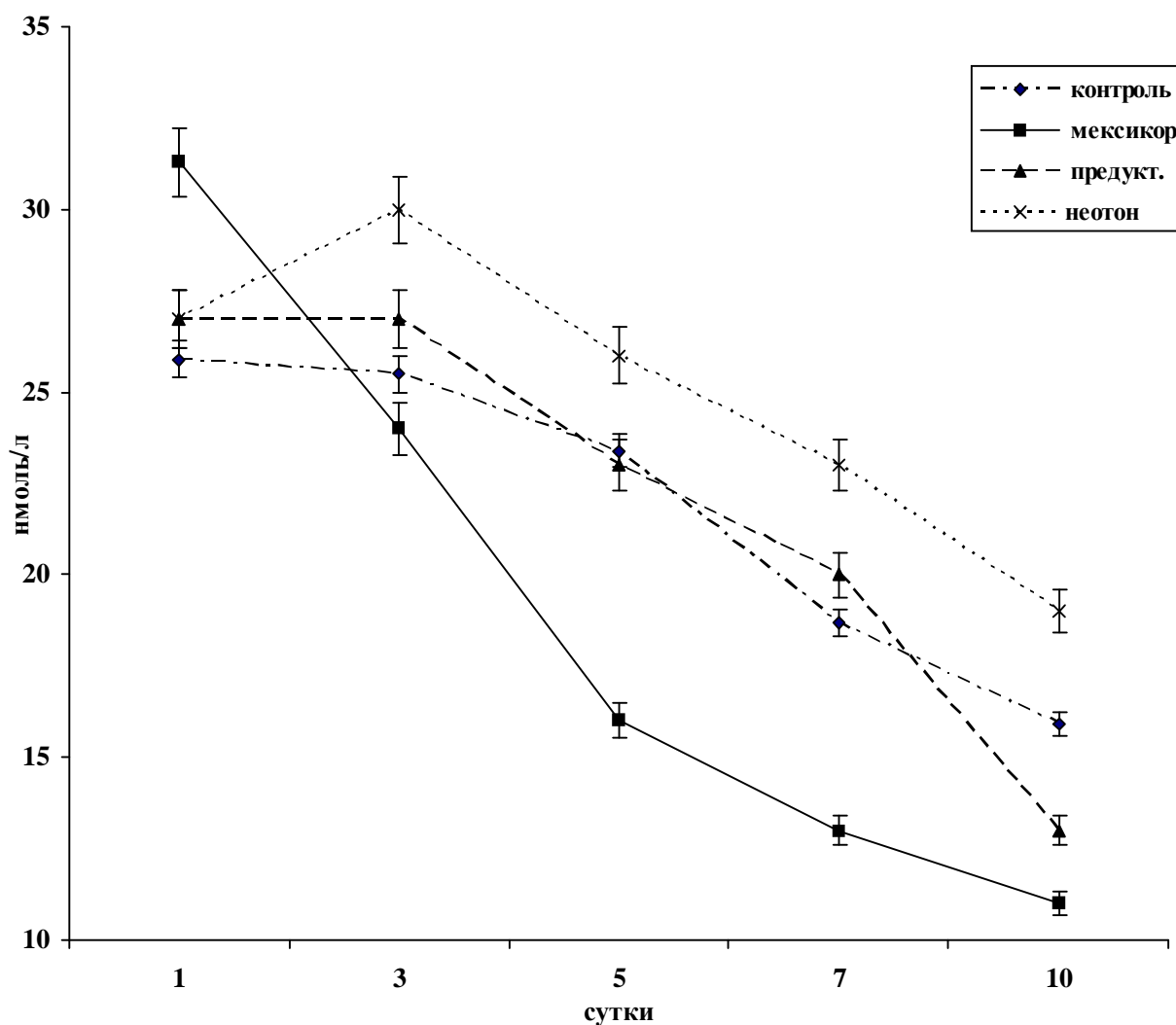


Рис.2. Содержание малонового диальдегида в крови больных прогрессирующей стенокардией на фоне терапии Мексикором, предукталом, неотоном в сочетании с традиционными препаратами.

Больные ОКС с элевацией ST

Анализ динамики параметров перекисного окисления липидов (ПОЛ) сыворотки крови показал, что в первые сутки в контрольной и основной группах уровень первичных (ДК) и вторичных (МДА) продуктов ПОЛ был существенно выше нормы (более чем в 2 раза). Ко 2 суткам в контрольной группе уровень ДК и МДА повысился (соответственно на 62,4% и 74,6%), что обусловлено дальнейшей активацией свободнорадикального окисления в период реперфузии периинфарктной зоны. В дальнейшем, содержание ДК и МДА медленно снижалось, однако до 7 суток включительно превосходило исход-

ный (в 1 сут.) уровень. Лишь к выписке (на 22-24 сут. болезни) концентрация ДК и МДА приблизилась к нормальным значениям (табл.7, рис.3).

В группе больных получавших Мексикор содержание продуктов деградации липопероксидов изменялось иначе. Как следует из табл.5 и рис.1, подъем уровня ДК и МДА ко 2 и 3 сут. болезни был достоверно меньший ($P < 0,05$ по критерию χ^2). В частности, ко 2 сут. содержание ДК и МДА в сравнении с исходным уровнем увеличилось лишь на 15,9% и 17,6%, к 3 сут. – соответственно на 13,4% и 19,5%. Опережающий прирост уровня МДА к 3 сут обусловлен некоторым замедлением деградации липопероксидов в ТБК активные продукты вследствие истощения ферментативных систем деградации перекисей на фоне выраженного оксидативного стресса в период реперфузии периинфарктной зоны [3]. К 7 суткам содержание ДК и МДА существенно уменьшается и составляет 64,7% и 65,3% соответственно от исходного уровня, а к 7 суткам уровень ДК и МДА принимал нормальные значения. Как следует из рис. 1, различия в характере динамики уровня ДК и МДА между основной и контрольной группами на 2, 3, 7, 14 сут. достоверны ($P < 0,05$ по критерию χ^2).

Таким образом, применение Мексикора при с первых суток инфаркта позволяет предотвратить дальнейшую существенную активацию процессов свободнорадикального окисления в период реперфузии, то есть в значительной мере снизить последствия реперфузионного оксидативного стресса, и поддерживать содержание липопероксидов на значительно более низком уровне, чем в контрольной группе. Применение Мексикора позволяет значительно ускорить не только темпы снижения концентрации липопероксидов в крови, но и фактически позволяет на 7- 9 дней приблизить нормализацию содержания ДК и МДА в крови. Указанные факты свидетельствуют о достаточно высокой антиоксидантной активности Мексикора в случае его применения у больных острым инфарктом миокарда.

Табл.7.

Содержание диеновых конъюгатов и малонового диальдегида в сыворотке крови больных ОКС с элевацией ST (острым ИМ) на фоне применения Мексикора и в контрольной группе (M±m).

N П/п	Параметры	Группы б-х	1 сут. ИМ	2 сут.	3 сут.	7 сут.	14 сут.	Выписка
1.	Диеновые конъюгаты (нмоль/л)	Мексикор	28,3±0,8	32,8±0,8*	32,1±0,9*	18,3±0,5*	11,5±0,3*	10,1±0,3*
		Контроль	29,8±0,8	48,4±1,2*	44,2±1,1*	35,1±1,1	20,8±0,6*	14,0±0,5*
2.	Малоновый диальдегид (нмоль/л)	Мексикор	26,2±0,7	30,8±0,7	31,3±0,8*	17,1±0,4	10,9±0,3*	9,8±0,3*
		Контроль	25,1±0,6	43,9±1,3*	41,4±0,9*	37,8±0,9*	17,8±0,5*	12,6±0,2*
3.	Общие липиды (г/л)	Мексикор	6,7±0,2	6,5±0,2	6,4±0,2	6,6±0,2	6,8±0,3	6,7±0,3
		Контроль	7,1±0,3	6,8±0,2	7,0±0,3	6,9±0,3	7,2±0,3	6,9±0,3

Примечание: 1) * - P<0,05 (в сравнении с параметром до лечения в 1 сутки ИМ)

2) нормальный уровень ДК составляет до 12 мкмоль/л, МДА – до 10 ммоль/л.

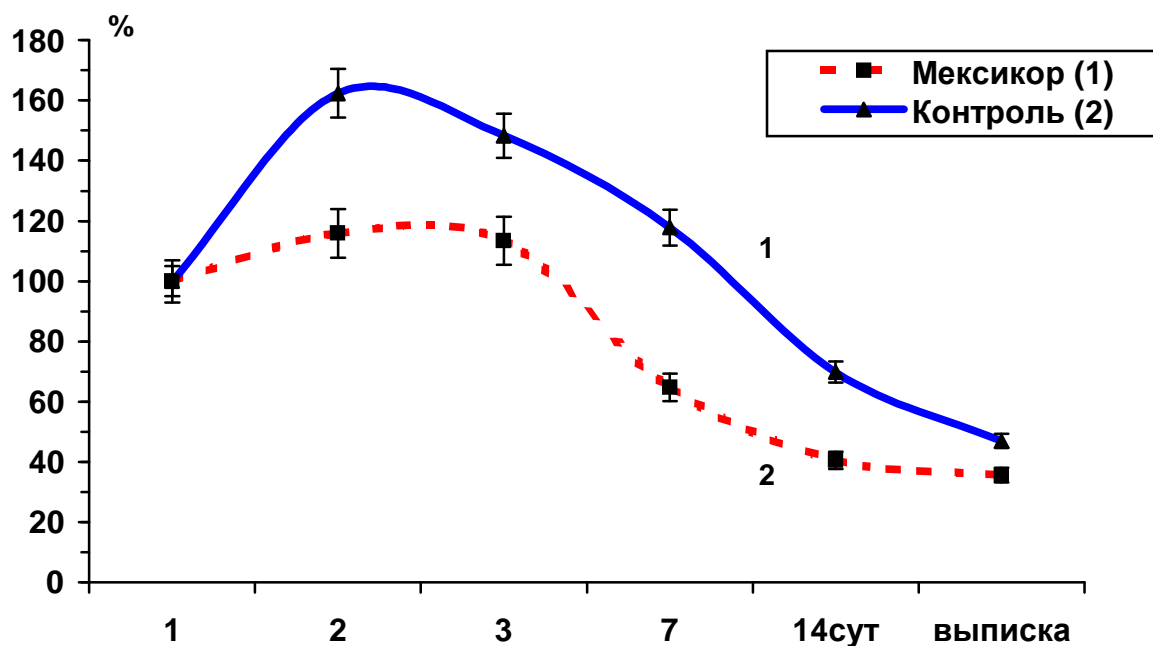


Рис.3. Изменение содержания диеновых конъюгатов у больных ОКС с элевацией ST (острым инфарктом миокарда) на фоне терапии Мексикором и в контрольной группе.

Анализ исходного содержания холестерина (ХС) в сыворотке крови больных показал (табл.8), что в первые сутки инфаркта миокарда как в основной, так и в контрольной группах наблюдалась легкая гиперхолестеринемия (содержание ХС 6,10±0,18 и 5,92±0,19 ммоль/л соответственно).

В контрольной группе к выписке (на 22-24 день ИМ) уровень ХС снизился на 7,5% ($P < 0,05$), при лечении Мексикором – на 9,2% ($P < 0,05$), однако достоверных различий в характере и степени снижения ХС между группами не получено ($P > 0,05$ по критерию χ^2).

Зарегистрировать достоверных изменений уровня ХСЛВП как в основной, так и в контрольной группах не удалось ($P > 0,05$ для каждой из групп).

Снижение уровня ХС на фоне острого инфаркта миокарда является закономерным, хорошо описанным в литературе фактом [4]. Хотя по имеющимся на сегодняшний день сведениям длительный прием капсулированной формы Мексикора и приводит к снижению общего ХС, однако применение Мексикора у больных с острым инфарктом миокарда не отразилось на характере изменения содержания общего ХС и концентрации ХСЛВП в сыворотке.

Табл.8.

Содержание холестерина (ХС) и холестерина липопротеидов высокой плотности (ХСЛВП) в сыворотке крови больных ОКС с элевацией ST (острым ИМ) на фоне применения Мексикора и в контрольной группе ($M \pm m$).

N П/п	Параметры	Группы б-х	1 сутки ИМ	3 сутки ИМ	Выписка
1.	ХС (ммоль/л)	Мексикор	6,10±0,18	6,07±0,18	5,54±0,17*
		Контроль	5,92±0,19	6,01±0,17	5,48±0,15*
2.	ХСЛВП (ммоль/л)	Мексикор	1,37±0,04	1,36±0,04	1,34±0,04
		Контроль	1,41±0,03	1,35±0,04	1,34±0,04

* - $P < 0,05$ (в сравнении с параметром до лечения в 1 сутки ИМ)

2.3. Параметры диастолической функции левого желудочка при острым коронарном синдроме на фоне лечения кардиопротекторами

Больные с острым коронарным синдромом без элевации ST.

Допплерэхокардиографические параметры соответствовали 1 типу диастолической дисфункции и характеризовалась замедлением скорости падения давления в левом желудочке, снижением скорости нарастания пика E, удлине-

нием IVRT, компенсаторным усилением систолы предсердий (увеличением амплитуды пика A) и укорочением IVCT.

Результаты влияния Мексикора, предуктала, неотона и традиционной терапии на параметры диастолической функции левого желудочка при нестабильной стенокардии представлены в табл. 9,10, рис. 7-16.

Табл. 9.

Показатели диастолической функции левого желудочка больных ОКС без элевации ST на фоне применения Мексикора, предуктала, неотона в сочетании с традиционной терапией ($M \pm m$); $n_1=20$, $n_2=40$, $n_3=22$, $n_4=20$.

Показатели	№ группы	Дни исследования		
		1	5	10
V_E , мс	Контр	62,5±4,9	64,8±5,0	71,3±4,2*
	Мексик	61,4±4,3	74,1±4,9*	80,0±4,0*
	Предук	69,7±3,5	80,3±3,9	82,7±4,1
	Неотон	67,4±3,4	70,5±3,8	80,1±3,9
V_A , мс	Контр	68,3±4,0	63,3±3,1	63,3±3,2
	Мексик	69,1±5,1	60,4±2,6*	61,1±2,1
	Предук	65,4±2,7	60,3±2,9	54,2±2,7
	Неотон	69,2±2,8	66,3±3,2	63,9±3,1
AT_E , мс	Контр	92,3±4,2	94,3±4,4	108,7±5,2*
	Мексик	84,2±3,6	101,3±5,3*	113,3±6,2*
	Предук	79,4±3,6	80,1±3,9	88,4±4,0
	Неотон	81,2±3,4	84,6±3,2	85,3±3,6
DT_E , мс	Контр	186,7±7,2	166,1±5,9	152,7±5,4*
	Мексик	152,7±4,7	180,4±6,7	139,3±7,8*
	Предук	150,4±4,7	130,4±5,2	118,7±5,0
	Неотон	156,4±8,3	144,8±7,9	139,8±8,1
AT_A , мс	Контр	95,3±6,0	98,4±6,3	96,7±6,1
	Мексик	82,7±4,3	86,7±4,8	95,3±5,5
	Предук	69,4±4,1	76,4±4,4	77,9±3,9
	Неотон	72,6±3,8	75,8±4,1	79,2±3,7
DT_A , мс	Контр	96,7±6,1	88,7±5,7	88,7±5,0
	Мексик	86,4±4,9	112,7±5,9*	110,2±5,6*
	Предук	86,4±3,2	93,4±4,1	109,4±4,1
	Неотон	80,6±3,4	81,6±3,7	96,9±4,2
ET, мс	Контр	478,9±29,0	500,0±30,2	503,8±31,6
	Мексик	422,5±21,7	531,7±34,4*	554,6±28,9*

		1	5	10
	Предук	502,5±32,4	582,5±42,4	557,5±34,2
	Неотон	-	-	-
IVRT, мс	Контр	120,7±5,9	127,3±6,0	123,3±4,6
	Мексик	122,7±4,8	103,3±4,1*	102,4±3,3*
	Предук	159,7±6,7	149,4±6,0	135,6±5,1
	Неотон	142,6±7,1	139,4±7,0	112,6±5,3
IVCT, мс	Контр	81,3±4,0	74,7±3,8	76,7±4,1
	Мексик	74,0±3,5	82,4±4,1	80,7±3,8
	Предук	97,4±4,4	102,6±4,3	112,4±4,2
	Неотон	88,4±3,9	90,4±4,1	99,6±4,4*
E/A	Контр	0,90±0,03	1,02±0,01*	1,13±0,06*
	Мексик	0,90±0,02	1,23±0,04*	1,30±0,08*
	Предукт	1,07±0,05	1,33±0,07*	1,53±0,09*
	Неотон	0,90±0,02	1,06±0,03*	1,25±0,04*

Примечание: * - $p < 0,05$. В группе больных, получавшей неотон, показатель ET не определялся.

Исходный уровень показателей сократимости миокарда у всех больных соответствовал 1 типу диастолической дисфункции левого желудочка: наблюдалось снижение скорости нарастания пика E, увеличение скорости нарастания пика A, отношение $E/A < 1$, удлинение IVRT и увеличение ДТЕ. Достоверных различий в характере динамики исследуемых параметров диастолической функции левого желудочка между группами больных, получавших традиционную терапию, и в сочетании ее с Мексикором, не обнаружены ($p > 0,05$ по критерию χ^2).

В группе больных, получавших Мексикор, к 5-ым суткам лечения высота пика E возросла на 20,7%, к 10-ым суткам – на 30,3% ($p < 0,05$).

При традиционной терапии величина пика E увеличилась на 10-ые сутки наблюдения на 14,1% ($p < 0,05$).

В группах больных, получавших предуктал и неотон, существенной динамики V_E зафиксировано не было.

Отмена Мексикора не послужила причиной негативного изменения исследуемого параметра (рис.7).

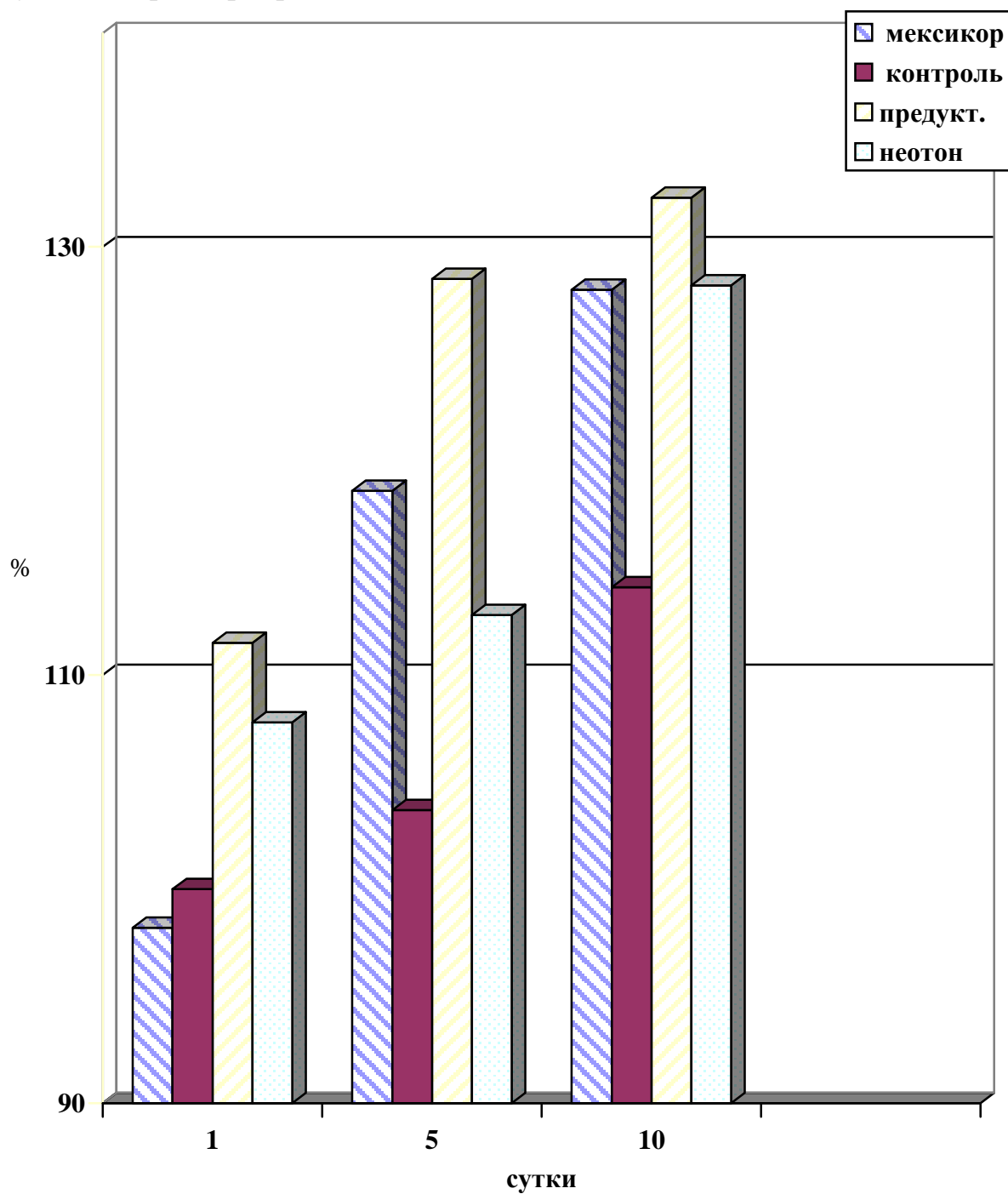


Рис.7. Динамика высоты пика E у больных с ОКС без элевации ST на фоне терапии Мексикором, предукталом и неотоном в сочетании с традиционными препаратами.

Величина пика А в группе пациентов, получавших Мексикор, снизилась к 5-ым суткам на 12,6% в сравнении с исходным уровнем ($p < 0,05$) В других исследуемых группах изменений указанного параметра не зафиксировано (рис.8).

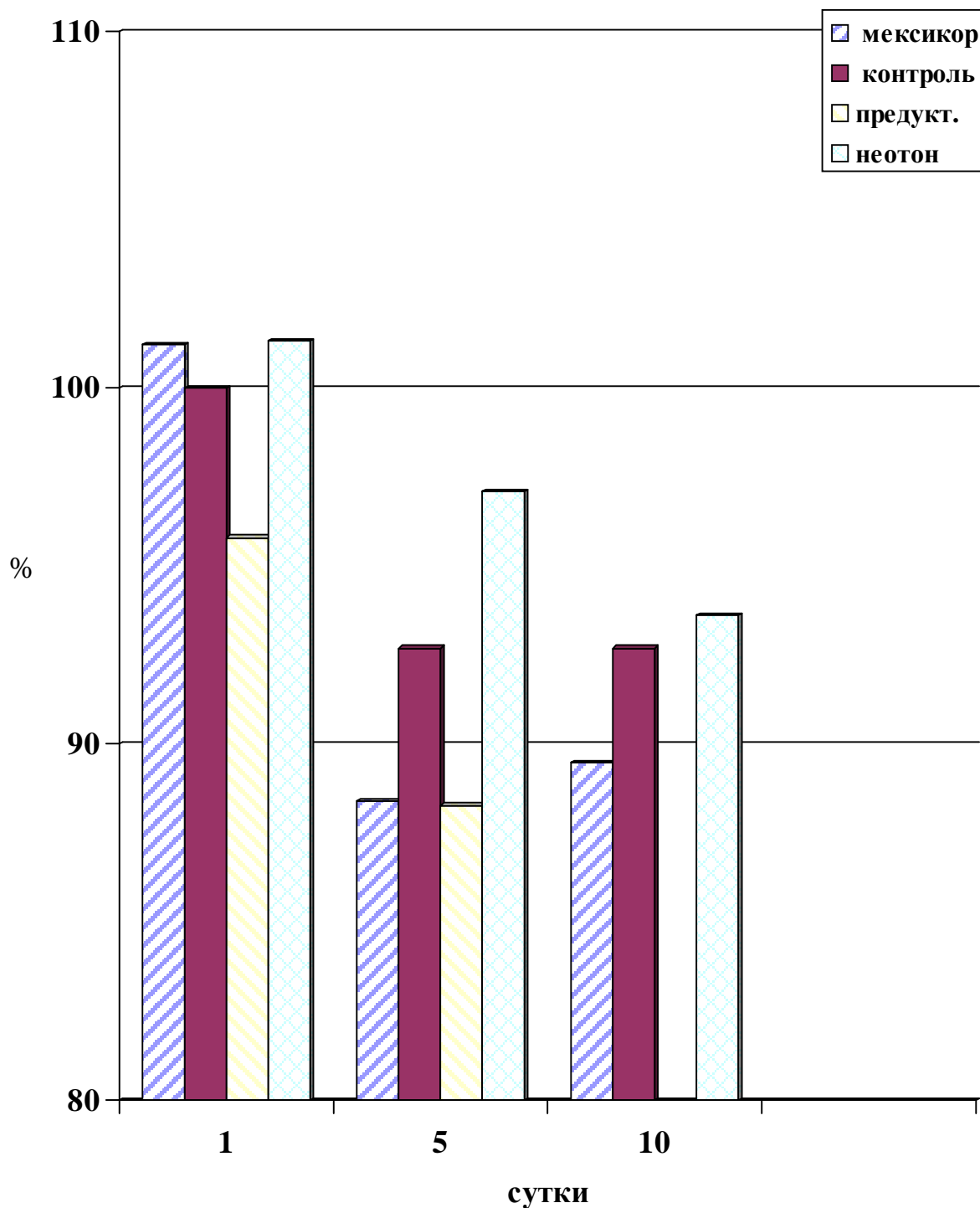


Рис.8. Изменения высоты пика А у больных с ОКС без элевации ST.

Исходно низкое значение отношения E/A в исследуемых группах к 5-ым суткам применения Мексикора достигло нормальных величин и сохранялось на достигнутом уровне до конца наблюдения ($p < 0,05$) (рис.9).

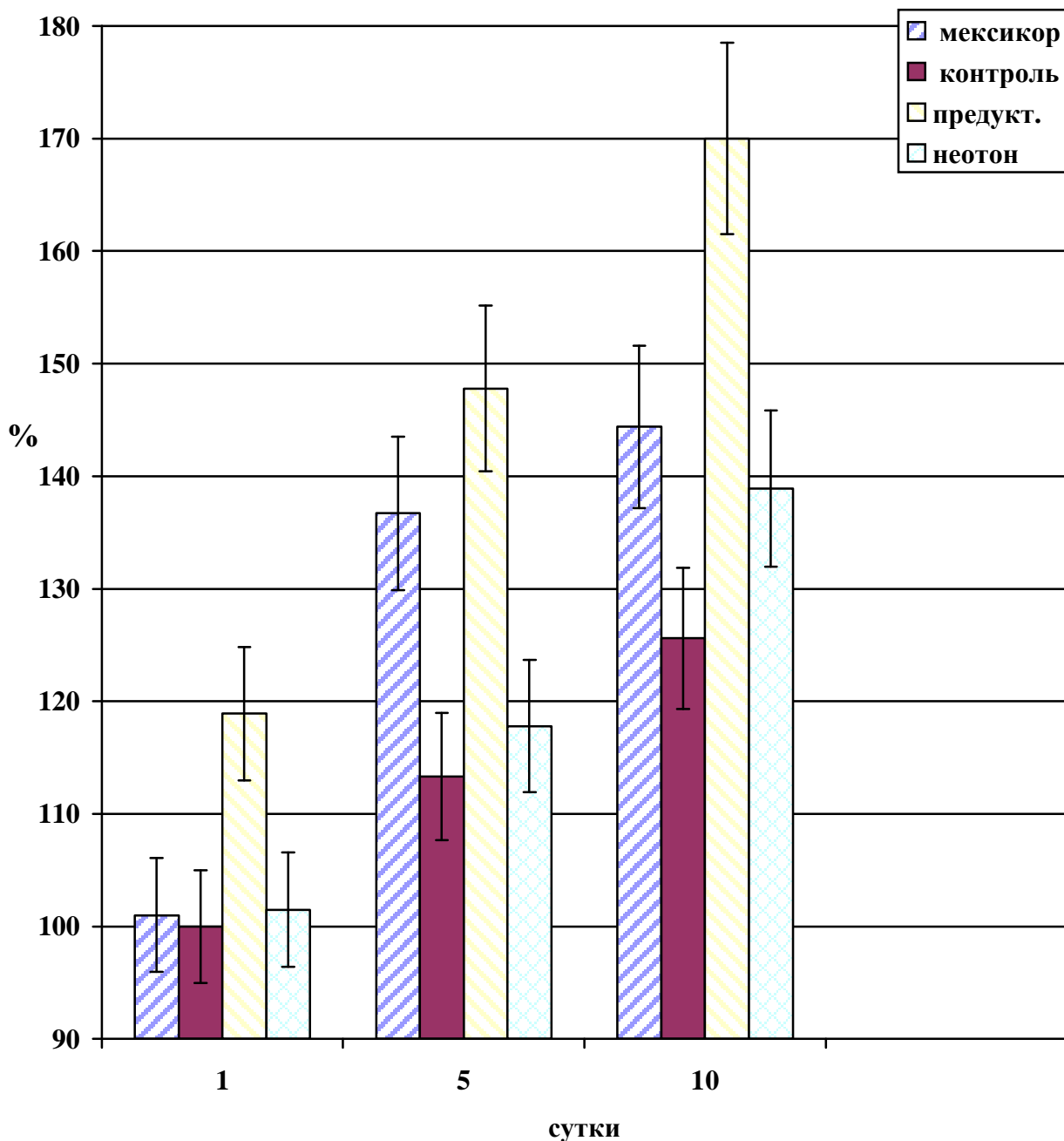


Рис.9. Величина отношения E/A у больных ОКС без элевацииST на фоне терапии Мексикором, предукталом, неотоном в сочетании с традиционными препаратами.

Время ускорения пика E (AT_E) в группе больных, получавших Мексикор, увеличилось к 5-ым суткам на 20,6%. В контрольной группе к 10-ым суткам наблюдения - на 18,2% , при сочетании традиционной терапии с неотоном и предукталом статистически достоверных изменений показателя не зафиксировано (рис.10).

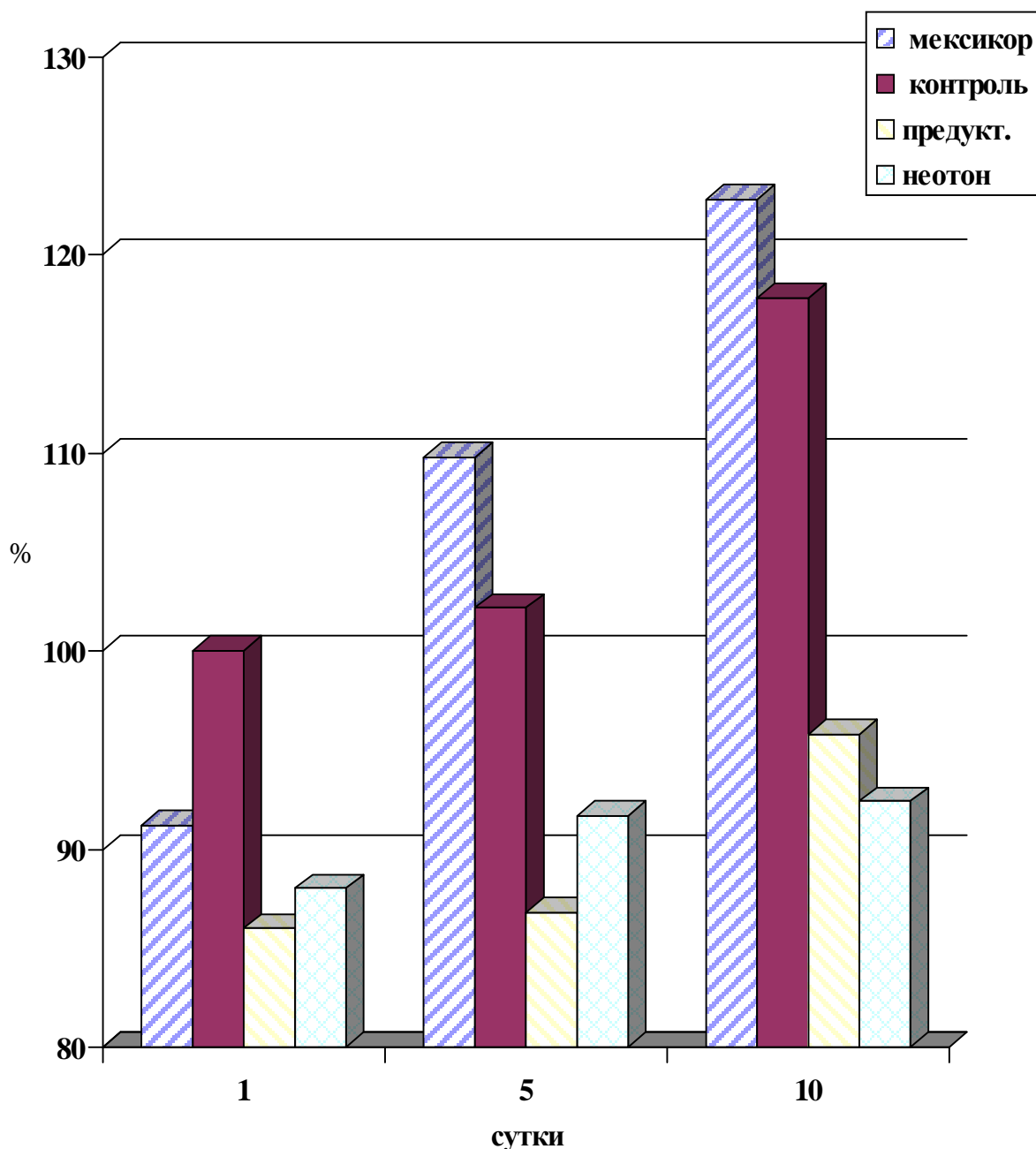


Рис.10. Динамика AT_E у больных ОКС без элевации ST на фоне терапии Мексикором, предукталом и неотоном в сочетании с традиционными препаратами.

Время замедления пика E (DT_E) увеличилось на 17,9% к 5-ым суткам терапии в группе больных, получавшей Мексикор, в контрольной – снизился к 10-ым суткам на 18,2%. При терапии предукталом показатель снизился на 21,1% к 10-ым суткам (рис.11).

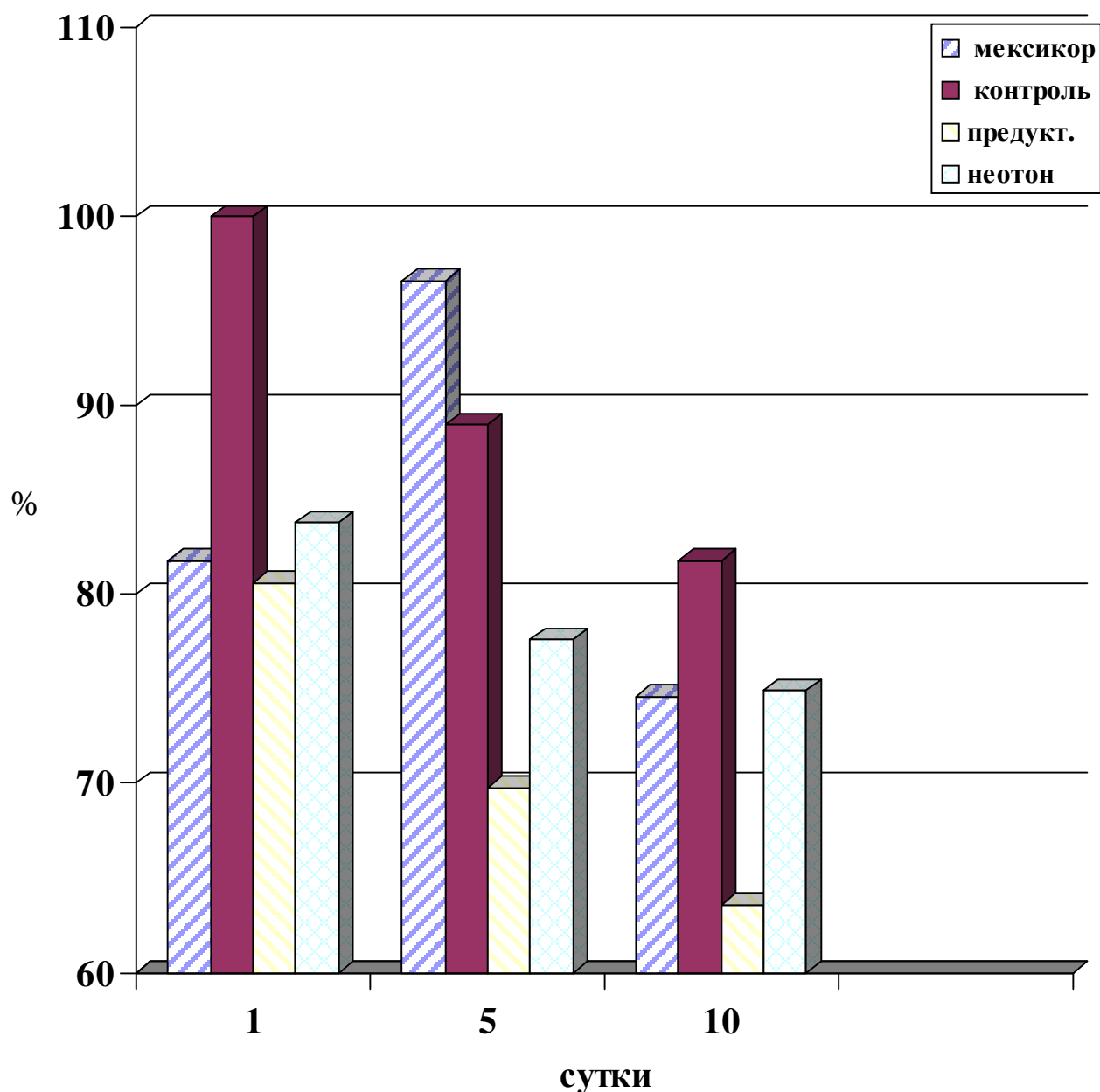


Рис.11. Динамика DT_E у больных с ОКС без элевации ST на фоне терапии Мексикором, предукталом и неотоном в сочетании с традиционными препаратами.

Достоверных изменений значения AT_A в период наблюдения в исследуемых группах не наблюдалось (рис.12).

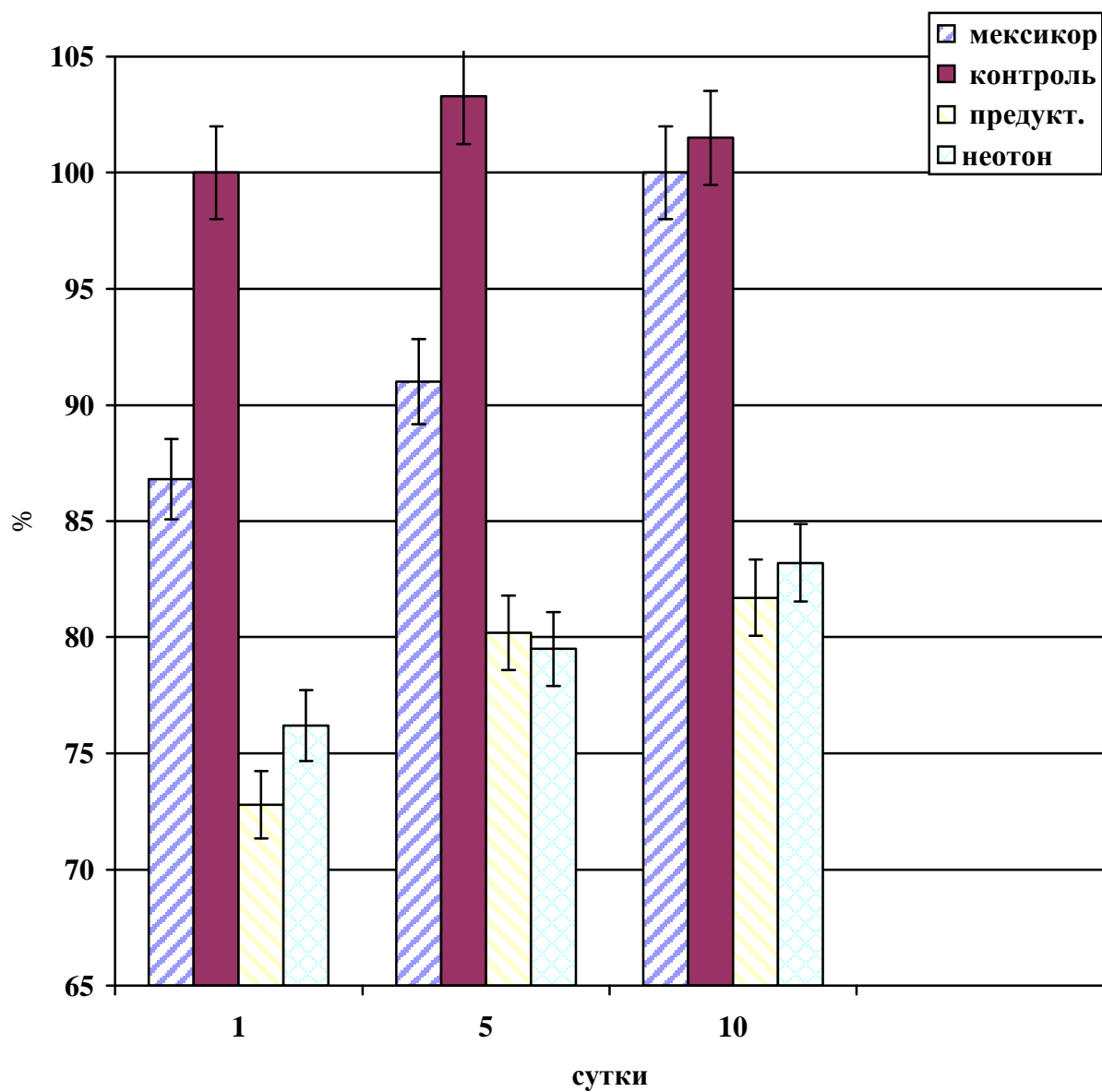


Рис.12. Динамика AT_A у больных с ОКС без элевации ST на фоне терапии Мексикором предукталом, неотоном в сочетании с традиционными препаратами.

Параметр DT_A увеличился на 27,5% к 10-ым суткам наблюдения в группе больных, получавшей Мексикор ($p < 0,05$). В других группах значения DT_A не претерпевали существенных изменений (рис.13).

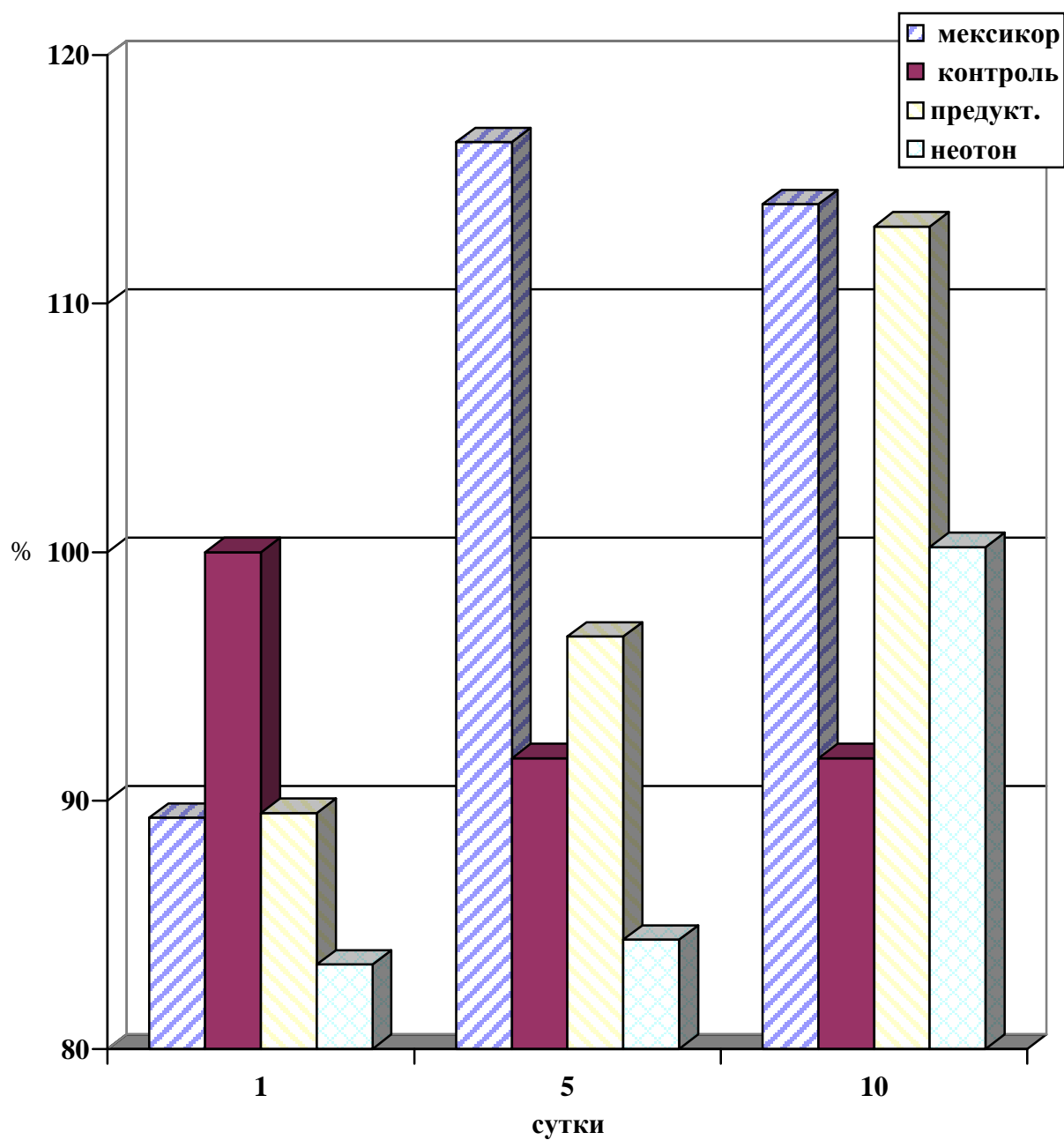


Рис.13. Динамика DT_A при ОКС без элевации ST на фоне терапии Мексикором, предукталом и неотоном в сочетании с традиционными препаратами.

Величина трансмитрального потока (ЕТ) в группе пациентов, получавших Мексикор, возросла к 5-ым суткам на 25,6%, к 10-ым – на 30,2% ($p < 0,05$). В контрольной группе и у группы лиц, получавшей предуктал, к 5-ым суткам динамики ЕТ не наблюдалось, а к 10-ым суткам наметилась тенденция к ее нарастанию ($p > 0,05$) (рис.14).

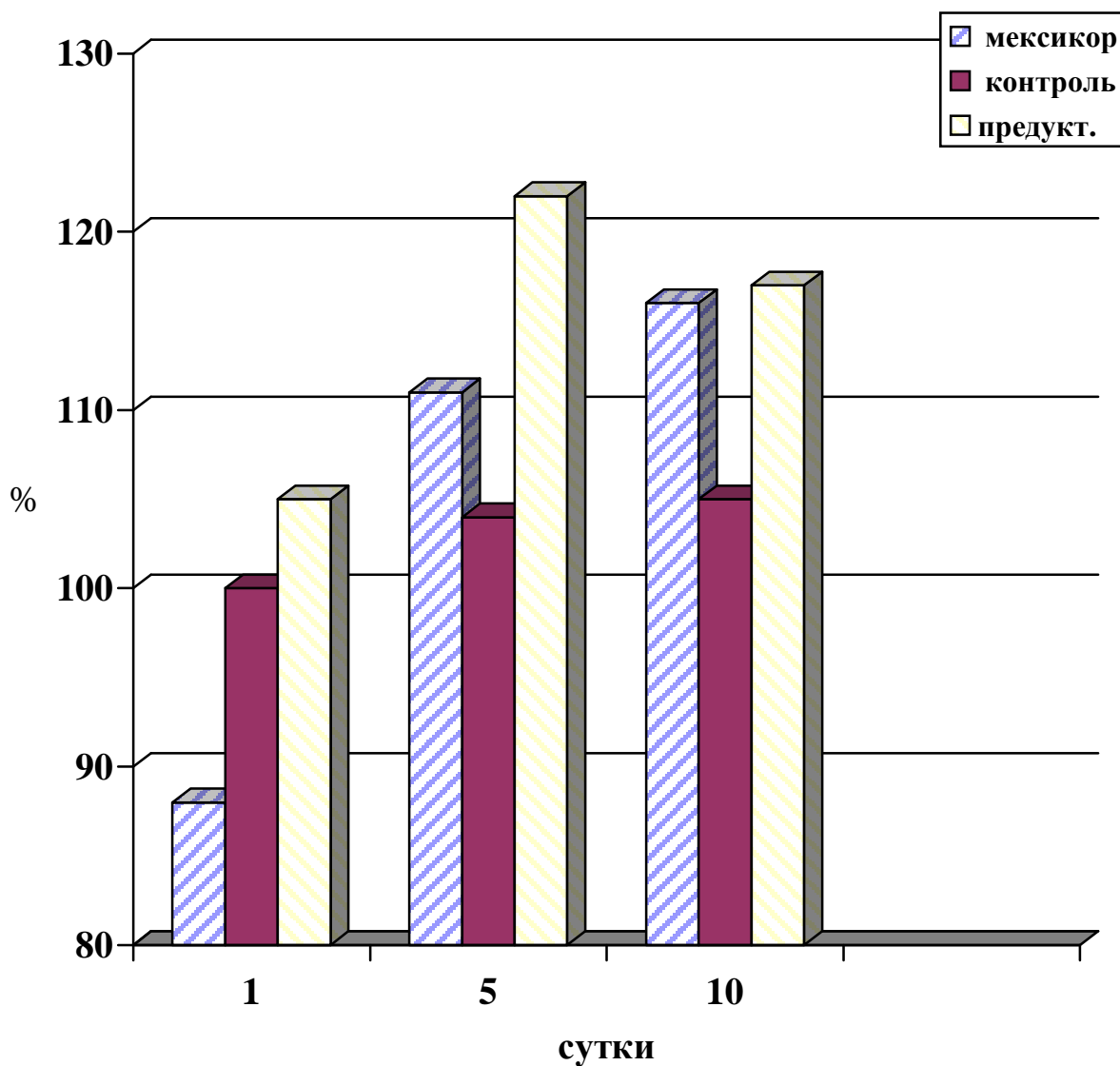


Рис.14. Динамика ЕТ у больных с ОКС без элевации ST на фоне терапии Мексикором, предукталом и неотоном в сочетании с традиционными препаратами

В группе больных, получавших Мексикор, параметр IVRT снизился к 5-ым суткам на 16,7% ($p < 0,05$). После отмены Мексикора значение IVRT не изменилось. В контрольной группе и группах, получавших комплексную терапию, динамики исходной величины параметра не наблюдалось (рис.15).

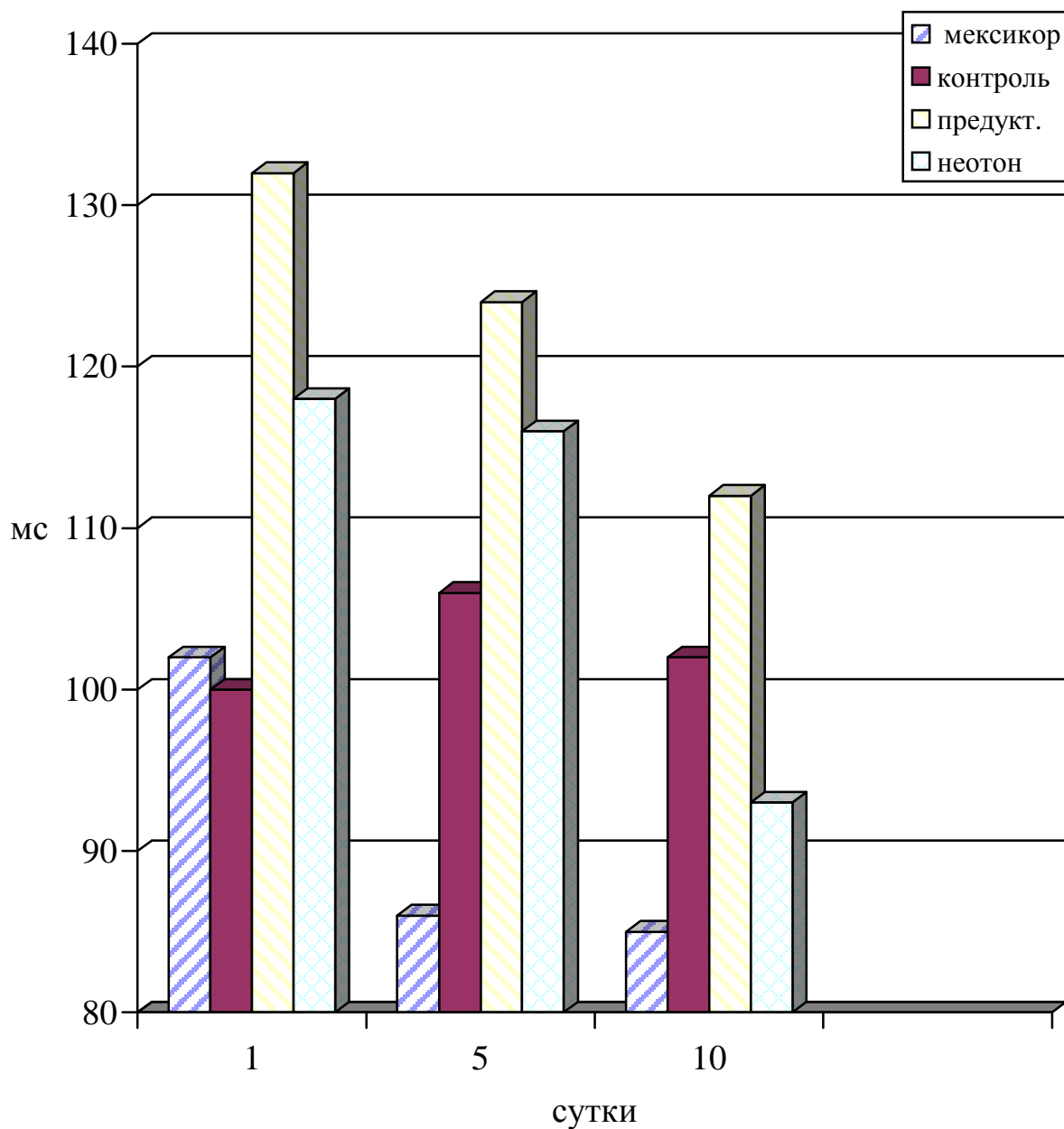


Рис.15. Динамика IVRT при ОКС без элевации на фоне терапии Мексикором, предукталом и неотоном в сочетании с традиционными препаратами

Динамика IVCT была статистически достоверна в группе больных, получавших неотон: к 10-ым суткам исследования показатель стал больше на 12,7% в сравнении с исходными данными ($p < 0,05$) (рис.16). Применение на фоне традиционной терапии предуктала, либо Мексикора, не оказывало влияния на IVCT.

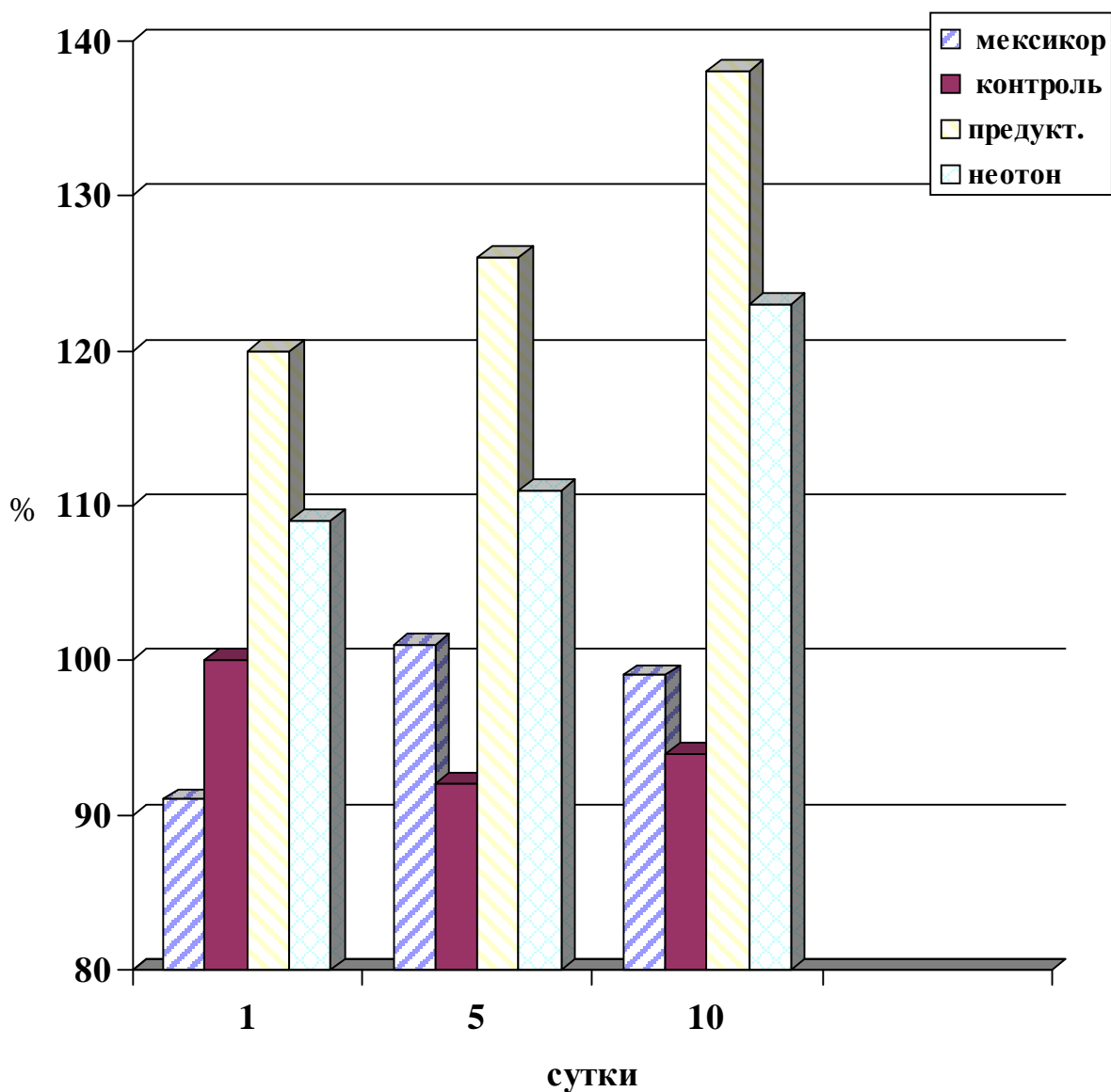


Рис.16. Динамика IVCT при ОКС без элевации ST на фоне терапии Мексикором, предукталом и неотоном в сочетании с традиционными препаратами.

При расчете доплеровского эхокардиографического индекса выявлено его достоверное снижение в группе больных, получавших Мексикор к 5-ым суткам на 28,6%, к 10-ым суткам на 30,6% в сравнении с исходными данными ($p < 0,05$). В контрольной группе и группе больных, получавшей предуктал, достоверной динамики этого параметра не обнаружено (табл.10).

Табл.10.

Изменения доплеровского эхокардиографического индекса (Index) в оценке диастолической функции левого желудочка у больных ОКС без элевации ST при терапии Мексикором, предукталом на фоне традиционной схемы. ($M \pm m$); $n_1=20$, $n_2=40$, $n_3=22$

Препараты	Срок наблюдения (сутки)		
	1	5	10
Контр.	0,42±0,04	0,40±0,05	0,55±0,06
Мексик.	0,47±0,04	0,35±0,02*	0,33±0,01*
Предук.	0,43±0,05	0,43±0,06	0,44±0,05

Примечание: * - $p < 0,05$.

Больные с острым коронарным синдромом с элевацией ST.

Изменение состояния систолической и диастолической функции левого желудочка под влиянием Мексикора представлены в табл.7.

Из таблицы следует, что на фоне ОКС с элевацией ST (ИМ), в обеих группах отмечалась пониженная фракция выброса (%EF), достаточно невысокий ударный индекс (УИ) систолический индекс (СИ). Фракция выброса на фоне лечения достоверно увеличилась к 14 сут. ИМ.

В обеих группах на фоне лечения Мексикором и в контрольной группе наблюдалось увеличение УИ соответственно с 3 и 7 сут. ИМ. СИ при лечении Мексикором также возрастал в период с 7 по 14 сут. ИМ (17,3%), в контрольной группе достоверных изменений указанного параметра не выявлено.

ОПСС в основной группе достоверно увеличилось к выписке, в в контрольной – к 14 сут ИМ и сохранялась на достигнутом уровне.

Таким образом, лечение Мексикором способствовало увеличению СИ и не оказывало негативного влияния на параметры центральной гемодинамики.

Табл.11.

Показатели ультразвукового сканирования и доплер-исследования сердца, параметров центральной гемодинамики у больных ОКС с элевацией ST

	Параметры	Группы	1 сут.	3 сут.	7 сут.	14сут.	выписка	
1.	Фракция выброса ЛЖ (%EF), норма 50-80%	Мексикор	40,0±1,2	43,5 ±1,3	45,2±1,4	50,3±1,6*	53,3±1,8*	
		Контроль	42,7±1,2	41,3±1,2	42,1±1,2	47,3±1,3*	50,2±1,4*	
2.	УИ ЛЖ мл/м ² мин	Мексикор	31,2±1,6	40,2±2,1*	41,7±1,9*	43,3±1,9*	43,0±2,0*	
		Контроль	32,4±1,7	38,1±1,8	39,3±1,8*	40,1±2,2*	40,8±1,8*	
3.	СИ л /мин м ²	Мексикор	2,49±0,11	2,82±0,10	2,92±0,11*	2,94±0,11*	2,85±0,12	
		Контроль	2,63±0,10	2,74±0,12	2,75±0,10	2,72±0,15	2,76±0,14	
4.	ОПСС Дин сек см ⁻⁵	Мексикор	1341±47	1321±51	1214±42	1355±34	1478±37*	
		Контроль	1238±42	1283±61	1382±44	1505±52*	1547±53*	
5.	Время ускорения трансмитрального потока (мсек)	АТ _Е	Мексикор	67,8±4,0	74,8±4,2	76,8±3,2*	78,5±3,6*	78,9±3,6
			Контроль	65,3±3,5	86,9±4,8*	98,7±4,9*	96,5±5,0*	91,8±5,0*
		АТ _А	Мексикор	51,0±3,3	57,8±3,6	59,9±3,3*	62,0±3,6*	60,1±3,5*
			Контроль	56,3±3,4	60,1±3,5	66,1±3,2*	67,5±3,6*	70,1±3,6*
6.	Время замедления трансмитрального потока	DT _Е	Мексикор	114,7±10,4	130,0±8,0*	136,7±8,1*	138,5±8,8*	128,9±8,2
			Контроль	120,6±9,3	147,3±8,7*	165,8±11,9*	167,5±10,6*	169,7±10,4*
		DT _А	Мексикор	68,5±5,0	79,3±4,1*	81,6±4,1*	83,8±4,2*	75,7±4,2
			Контроль	64,2±3,8	71,4±4,1	84,9±4,2*	80,7±4,2*	78,2±4,0*
7.	Средняя скорость трансмитрального потока	Мексикор	32,2±1,8	32,8±1,4	31,7±1,6	33,7±1,7	31,4±1,7	
		Контроль	30,6±1,6	33,4±1,7	29,7±1,6	32,4±1,8	33,6±1,8	
8.	Скорость трансмитрального потока V _Е = 100-70 см/сек V _А = 45-70 см/сек	V _Е	Мексикор	56,5±2,9	62,1±2,8	64,2±2,6*	68,7±2,7*	69,2±2,5*
			Контроль	54,3±2,5	56,4±2,6	57,4±2,7	61,7±2,4*	63,9±2,5*
		V _А	Мексикор	79,2±3,1	71,2±3,1	60,0±2,3*	59,7±2,1*	63,4±2,4*
			Контроль	75,8±3,2	77,3±3,2	72,4±2,7	63,7±2,7*	66,4±2,6*
9.	Е/А (1,0-1,5)	Мексикор	0,71±0,06	0,87±0,07	1,08±0,08*	1,14±0,08*	1,09±0,08*	
		Контроль	0,70±0,06	0,73±0,06	0,79±0,06	0,97±0,09*	0,96±0,08*	
10.	Время изоволевического сокращения ЛЖ (IVCT) 65-90 мсек	Мексикор	69,5±2,2	81,5±3,8*	74,0±2,9	70,2±2,1	63,3±1,8	
		Контроль	74,9±2,4	90,7±2,9*	88,6±2,7*	86,7±2,8*	72,6±2,4	
11.	Время изоволевического расслабления ЛЖ (IVRT) 50-80мсек	Мексикор	132,5±5,9	125,7±6,2	134,8±6,9	110,2±4,5*	112,7±3,4*	
		Контроль	128,6±4,9	132,7±5,7	120,5±5,7	116,3±5,3	109,1±5,0*	
12.	Зоны акинезии	Мексикор	1,43±0,31	1,23±0,27	0,84±0,21	0,77±0,22*	0,72±0,18*	
		Контроль	1,07±0,22	1,21±0,24	1,18±0,24	1,03±0,21	0,84±0,17	
13.	Зоны гипокинезии	Мексикор	2,31±0,23	1,93±0,25	1,92±0,22	1,80±0,24	1,73±0,20*	
		Контроль	1,97±0,24	1,67±0,22	1,60±0,19	1,53±0,16*	1,42±0,15*	
14.	Зоны дискинезии	Мексикор	0,100±0,041	0,100±0,061	0,075±0,030	0,025±0,021*	0,050±0,020*	

		Контроль	0,075± 0,020	0,100± 0,023	0,200± 0,032*	0,200± 0,032*	02 00± 0,013*
15.	Индекс сократимости	Мексикор	1,35±0,04	1,30±0,04	1,24±0,05	1,21±0,04*	1,20±0,04*
		Контроль	1,29±0,04	1,28±0,04	1,28±0,04	1,21±0,04	1,23±0,04
16.	Скорость циркулярного укорочения волокон VCF >1,1	Мексикор	1,01±0,03	1,11±0,04	1,14±0,03*	1,16±0,04*	1,22±0,05*
		Контроль	0,97±0,03	0,99±0,04	1,01±0,03	1,13±0,03*	1,19±0,04*

* - P<0,05; в скобках указаны нормы и единицы измерения.

На фоне лечения Мексикором к 14 сут. ИМ наблюдалось достоверное снижение числа зон акинезии (на 42,2%), в то время как в контрольной группе наблюдалась лишь тенденция к снижению числа зон акинезии.

При лечении Мексикором число зон гипокинезии уменьшилось лишь к выписке (на 19,5%), в контрольной группе к-во зон гипокинезии уменьшилось уже к 14 сут. на 23,4%, а к выписке - на 28,1 %. Такая динамика зон гипокинезии, вероятно, обусловлена тем, что часть зон акинезии в основной группе под влиянием Мексикора переходило в состояние гипокинеза, а часть зон, находящихся в состоянии гипокинеза в первые сутки ИМ, восстанавливают свою сократительную активность, поэтому общее число зон гипокинезии в основной группе длительное время достоверно не изменялось. В контрольной группе переходов из состояния акинеза в состояние гипокинеза мало, поэтому раннее уменьшение в контрольной группе зон гипокинезии обусловлено восстановлением кинеза только тех зон, которые находились в состоянии гипокинеза с первых суток ИМ. Это подтверждается визуальным наблюдением зон а- и дискинезии в динамике с учетом локализации зон, то есть оценкой изменения состояния кинеза каждой патологической зоны с 1 сут. ИМ.

Количество зон дискинезии в основной группе уменьшилось к 14 сут. и на момент выписки сократилось в 2 раза. В контрольной группе число зон дискинезии увеличилось в 2,6 раза с 3 до 8 зон к моменту выписки, что обусловлено формированием у ряда больных аневризмы сердца.

Индекс сократимости в 1 сутки ИМ в основной группе составлял 1,35, в контрольной – 1,29, что свидетельствует о наличии нарушений в сократимости левого желудочка. К моменту выписки, при лечении Мексикором индекс со-

кратимости уменьшился на 11,2 ($p < 0,05$), в то время как в контрольной группе индекс не изменился

В обеих группах наблюдается восстановление скорости циркулярного укорочения волокон левого желудочка (VCF), однако при лечении Мексикором достоверное увеличение скорости регистрируется к 7 сут., а в контрольной группе лишь к 14 сут.

Время изоволюмического сокращения IVCT в основной группе достоверно возрастает к 3 сут. болезни (на 17,3%), однако в последующий период снижается и приближается к исходным значениям. В контрольной группе снижение IVCR наблюдается лишь с 14 сут. болезни. Следует отметить, что численные значения IVCR укладываются в интервал нормы.

Время изоволюмического расслабления IVRT в обеих группах с 1 сут. увеличивается и превосходит нормальные значения.

Время изоволюмического расслабления IVRT существенно превышает норму в 1 сут. болезни в обеих группах. Однако при лечении Мексикором к 14 дню наблюдалось уменьшение IVCT (на 17,0%), в то время как достоверное уменьшение значения IVCR (на 15,2 %) наблюдалось лишь к моменту выписки.

В обеих группах в 1 сут. ИМ наблюдалось снижение скорости трансмитрального потока по пику E (V_E) и незначительное увеличение скорости по пику A (V_A), что свидетельствует о наличии диастолической дисфункции левого желудочка. На фоне терапии Мексикором достоверный прирост V_E наблюдался с 7 сут. ИМ (на 13,6%), к 14 сут. – на 21,1%, к выписке – на 22,4%. В контрольной группе достоверный прирост V_E отмечен на 14 сут ИМ (на 13,4%) к моменту выписки – на 17,7%.

Значение V_A в 1 сут. у больных обеих групп было незначительно увеличено с сравнении с нормой, однако, как следует из табл. 7, в основной группе снижение скорости V_A отмечено к 7 сут., после чего его значение стабилизи-

ровалось на достигнутом уровне, в то время как достоверное снижение этого параметра в контрольной группе наступило позднее, к 14 сут ИМ.

Отношение E/A также было ниже нормы в обеих группах к 1 сут. ИМ. К 7 сут. ИМ наблюдалось достоверное увеличение отношения E/A в основной группе и лишь к 14 сут. – в контрольной группе.

Вместе с тем средняя скорость трансмитрального потока достоверно не изменялась

Величина AT_E у больных основной группы достоверно увеличивается к 14 сут. ИМ на 15,8% и сохраняется в этих пределах до выписки. В контрольной группе уже к 7 сут. возрастает на 51,0%, а к периоду выписки – на 40,7% . Различия в характере динамики значения AT_E между группами достоверны ($P < 0,05$ по критерию χ^2).

Величина параметра AT_A в процессе наблюдения в контрольной и основной группах изменялась незначительно (возрастала к 14 сут. соответственно на 21,5% и 25,1 %), различия в динамике параметра AT_A между группами отсутствуют ($P > 0,05$ по критерию χ^2).

Продолжительность DT_E к 3 сут. ИМ в основной группе возрастают на 14,0%, в контрольной на 22,1%, к 7 сут. ИМ соответственно на 19,2% и 37,5 %, к 14 сут. – на 20,7% и 38,9 % . , к выписке - на 12,4% и 40,7 %.; различия между группами начиная с 3 сут. ИМ достоверны ($P < 0,05$ по критерию χ^2). Обращает внимание, что при лечении Мексикором значение DT_E уменьшается, а в контрольной группе сохраняется на высоком уровне. Наблюдаемое в подострый период увеличение DT_E обусловлено, вероятно, расширением физической активности пациентов и свидетельствует о наличии диастолической дисфункции левого желудочка. Однако при лечении Мексикором проявления диастолической дисфункции левого желудочка достоверно меньше, чем в контрольной группе.

Продолжительность DT_A увеличивается не значительно, различия между контрольной и основной группами не достоверны ($P < 0,05$ по критерию χ^2).

Таким образом, у больных обеих групп в 1 сут ОКС с элевацией ST (в дальнейшем у них сформировался инфаркт миокарда) наблюдался I тип диастолической дисфункции левого желудочка, был повышен индекс сегментарной сократимости левого желудочка. Терапия Мексикором ускоряла нормализацию параметров трансмитрального потока: V_E , V_A , в более ранние сроки стабилизировала расширение (продолжительность) пика E, что в итоге свидетельствует о благоприятном воздействии Мексикора на параметры трансмитрального потока и диастолическую дисфункцию миокарда левого желудочка. Мексикор способствовал сокращению зон акинезии и их переходу в состояние гипокинеза, а также способствовал восстановлению нарушенной (зоны гипокинеза) сегментарной сократимости. Указанные эффекты Мексикора, возможно, обусловлены антиоксидантной активностью препарата, в результате которой уменьшается свободнорадикальная дегградация эндогенного и экзогенного NO, что в итоге приводит к улучшению кровообращения в перинфарктной зоне, а также уменьшается содержание пероксидов в миокарде, уменьшается их токсическое воздействие на миокард, что в итоге приводит в ускоренному переходу гибернирующего миокарда в активное состояние [3].

2.4. Параметры суточного мониторинга ЭКГ у больных ОКС на фоне терапии кардиопротекторами

Больные с острым коронарным синдромом без элевации ST

Анализ результатов холтеровского мониторинга показал, что в группе больных, получавшей Мексикор, общее число ишемических изменений снизилось к 5-ым суткам на 72,5%, к 10-ым суткам - на 93,0%, что в сравнении с контрольной группой больных в 1,7 раза превышает темп снижения этого параметра контрольной группы.

При разделении общего количества ишемических эпизодов на безболе-вые и сопровождавшиеся ангинозными приступами либо их эквивалентами,

выявлено, что у всех пациентов в 1-ые сутки исследования преобладают болевые эпизоды (коэффициент болевые/безболевые эпизоды в группах более 1,0).

К 5-ым суткам наблюдения число болевых эпизодов ЭКГ снизилось на 85,7%. К 10-ым суткам болевые эпизоды полностью исчезли ($p < 0,05$). Количество безболевых эпизодов при терапии Мексикором уменьшилось на 42,5% к 5-ым суткам и на 77,0% к 10-ым суткам наблюдения ($p < 0,05$). Коэффициент соотношения болевых к безболевым эпизодам ишемии уменьшился на 63,6% в сравнении с 1-ым днем исследования. Общая продолжительность периодов ишемии снизилась к 5-ым суткам на 85,5% и к 10-м суткам на 95,8% ($p < 0,05$).

Общее число периодов ишемии в группе больных, принимавших предуктал, снизилось к 5-ым суткам на 69,0%, к 10-ым суткам - на 82,7% ($p < 0,05$). При этом количество болевых эпизодов уменьшилось к 5-ым суткам на 78,2%, а к 10-ым суткам на 90,4% (безболевые эпизоды ишемии к окончанию исследования встречались реже на 62,2%, $p < 0,05$). Коэффициент отношения болевых к безболевым ишемическим эпизодам снизился к 5-ым суткам на 74,0%. Продолжительность ишемии к 5-ым суткам наблюдения на 55,7%, а к 10-ым суткам - на 86,0% ($p < 0,05$).

Общее число ишемии по ЭКГ снизилось в группе больных, получавшей неотон, к 5-ым суткам на 54,8%, к 10-ым суткам - на 88,6% ($p < 0,05$). При этом количество болевых фрагментов снизилось на 66,9% к 5-ым суткам и на 89,2% к 10-ым суткам ($p < 0,05$ по критерию χ^2). К 5-ым суткам безболевые эпизоды стали встречаться реже на 76,5%. Общая продолжительность ишемических изменений по ЭКГ уменьшилась к 10-му дню на 62,5% ($p < 0,05$).

5-суточная терапия больных контрольной группы сопровождалась снижением общего количества ишемических изменений ЭКГ на 42,0%; 10-ти суточная - на 55,0% в сравнении с исходными данными ($p < 0,05$). При этом болевые фрагменты снизились к 5-ым суткам на 63,6%, коэффициент - на 57,1%

($p < 0,05$). Продолжительность ишемии за сутки снизилась к 10-ым суткам на 68,8% ($p < 0,05$) (табл.12, рис.17-19).

При сравнительной оценке влияния исследуемых препаратов на частоту и соотношение болевых и безболевых эпизодов ишемии было установлено, что Мексикор уже к 5-ым суткам способствует снижению параметров на 72,5% (в группе контроля - на 42,1%) и 74% (в группе контроля на 57,1%) соответственно; различия между группами достоверны: $p < 0,05$.

Обращает внимание, что у больных, получавших Мексикор, интенсивность снижения числа и продолжительности ишемических эпизодов была более выраженной уже к 5-ым суткам терапии. Регрессии величины показателя после отмены препарата не наблюдалось.

Табл.12.

**Характер течения ОКС без элевации ST при терапии Мексикором, пре-
дукталом и неотоном в сочетании с традиционными препаратами по ре-
зультатам холтеровского мониторирования ЭКГ ($M \pm m$); $n_1=20$, $n_2=40$,
 $n_3=22$, $n_4=20$**

	Препарат	Дни исследования		
		1	5	10
Общее число ишемических изменений за сутки	Контр.	3,80±0,10	2,20±0,06*	1,70±0,04*
	Мексик.	2,90±0,04	0,80±0,20*	0,20±0,01*
	Продукт	27,20±1,80	10,10±0,60	4,70±0,20
	Неотон	23,70±1,03	10,72±0,50*	2,70±0,10*
Число болевых эпизодов ишемии за сутки	Контр.	2,20±0,03	0,80±0,20*	0,70±0,20*
	Мексик.	2,10±0,03	0,30±0,10*	0*
	Продукт.	19,70±1,50	4,30±0,20	1,90±0,08
	Неотон	15,7±0,60	5,20±0,20*	1,70±0,06*
Число безболевых эпизодов ишемии	Контр.	1,60±0,14	1,30±0,40	1,00±0,20
	Мексик.	0,90±0,02	0,5±0,1	0,20±0,10*
	Продукт.	7,40±0,40	5,80±0,30	2,80±0,10
	Неотон	8,10±0,40	1,90±0,10*	1,01±0,04
Отношение болевые/ безболевые эпизоды	Контр.	1,04	0,62	0,70
	Мексик.	2,32	0,60	0
	Продукт.	2,70	0,71	0,70
	Неотон	1,94	2,70	1,71
Общая продолжительность ишемии за сутки, мин	Контр.	38,7±6,5	24,10±10,00	12,07±3,00*
	Мексик.	28,9±5,4	4,20±1,20*	1,20±0,02*
	Продукт.	63,5±3,2	28,10±1,30	8,90±0,40
	Неотон	53,1±1,5	41,30±1,30	19,90±0,90

Примечание: * - $p < 0,05$

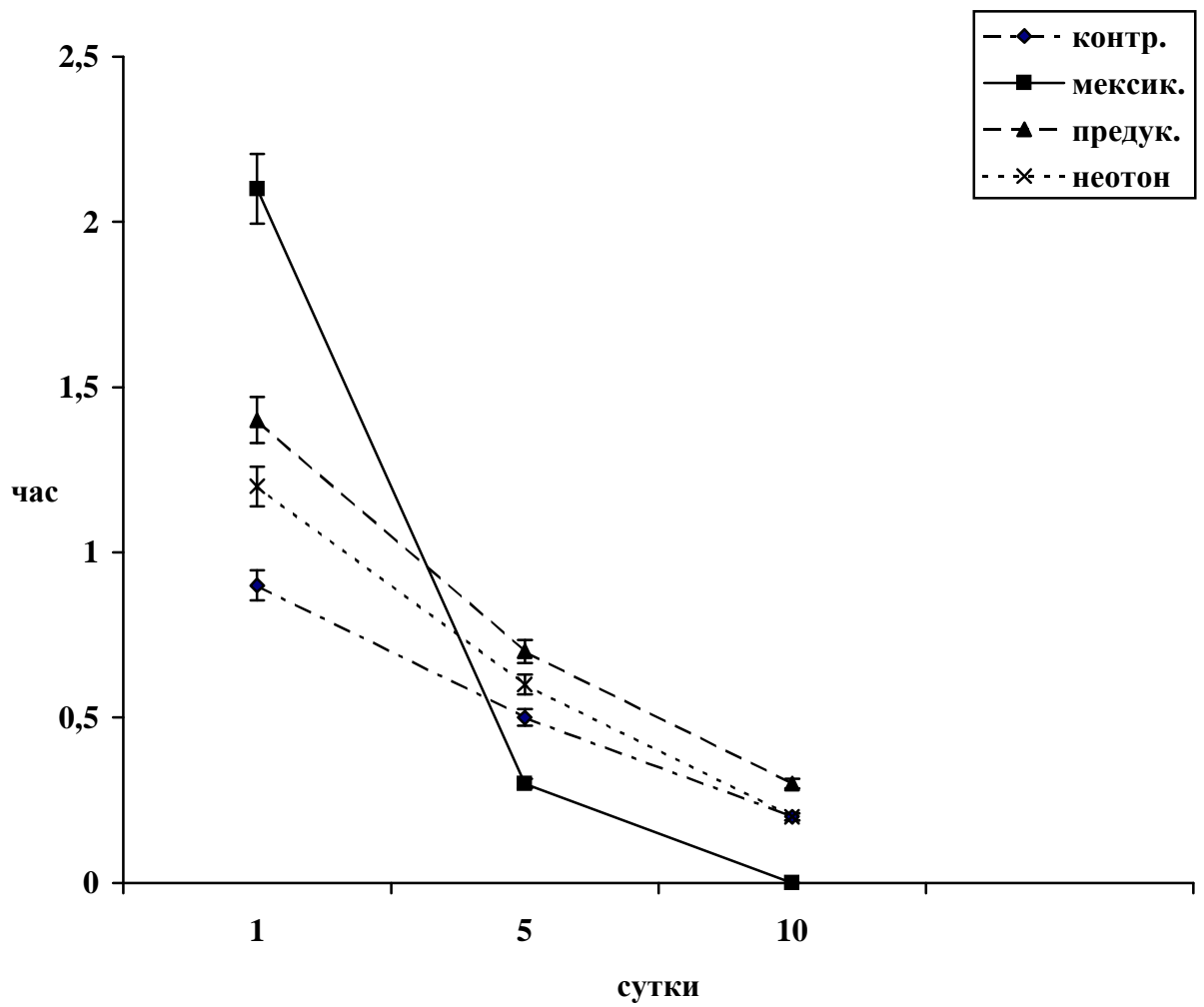


Рис.17. Изменение продолжительности ишемических изменений ЭКГ у больных ОКС без элевации ST на фоне терапии Мексикором, предукталом, неотонем при сочетании с традиционными препаратами.

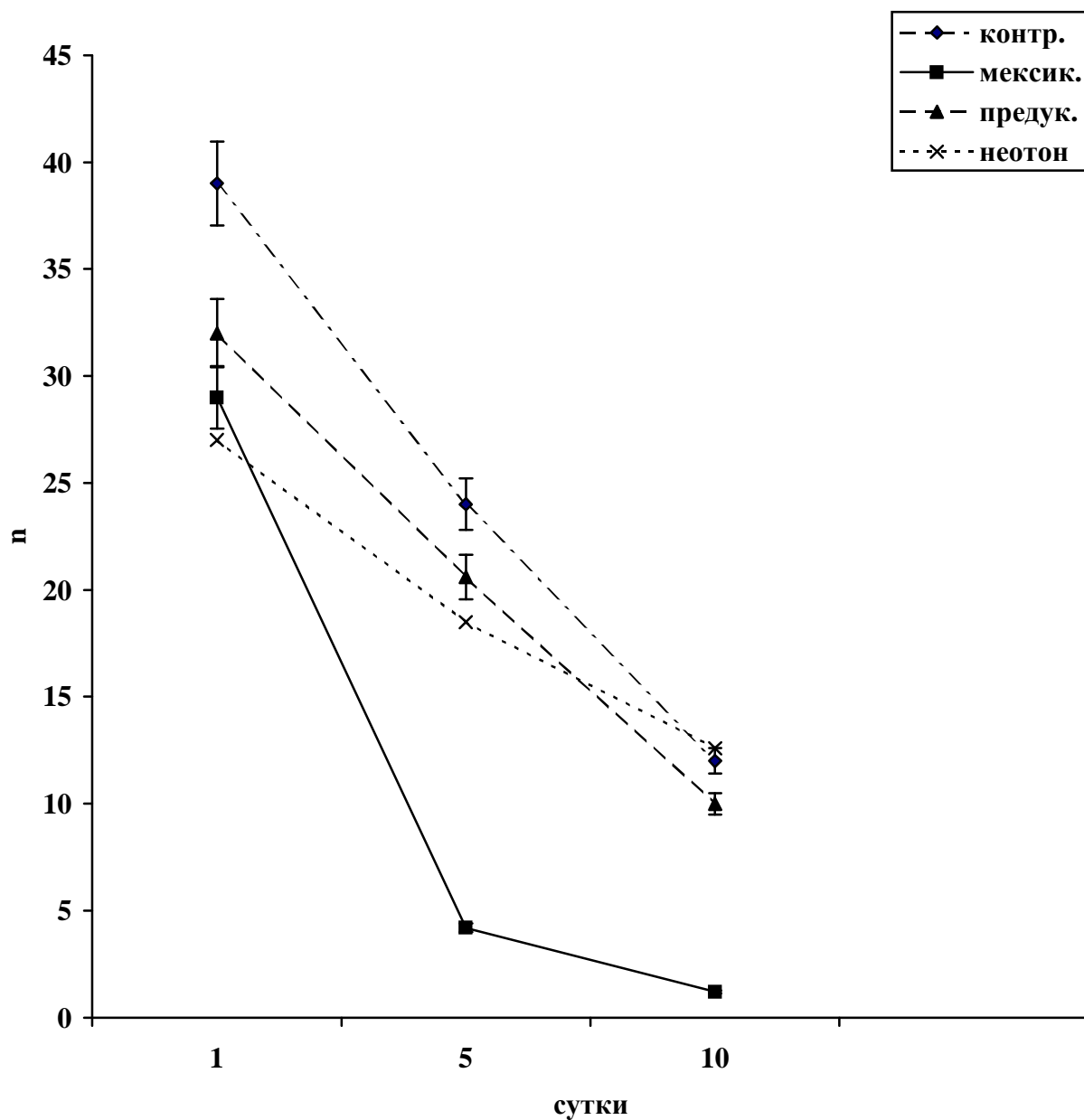


Рис.18. Динамика болевых ишемических фрагментов ЭКГ у больных ОКС без элевации ST при терапии Мексикором, предукталом, неотонем в сочетании с традиционными препаратами.

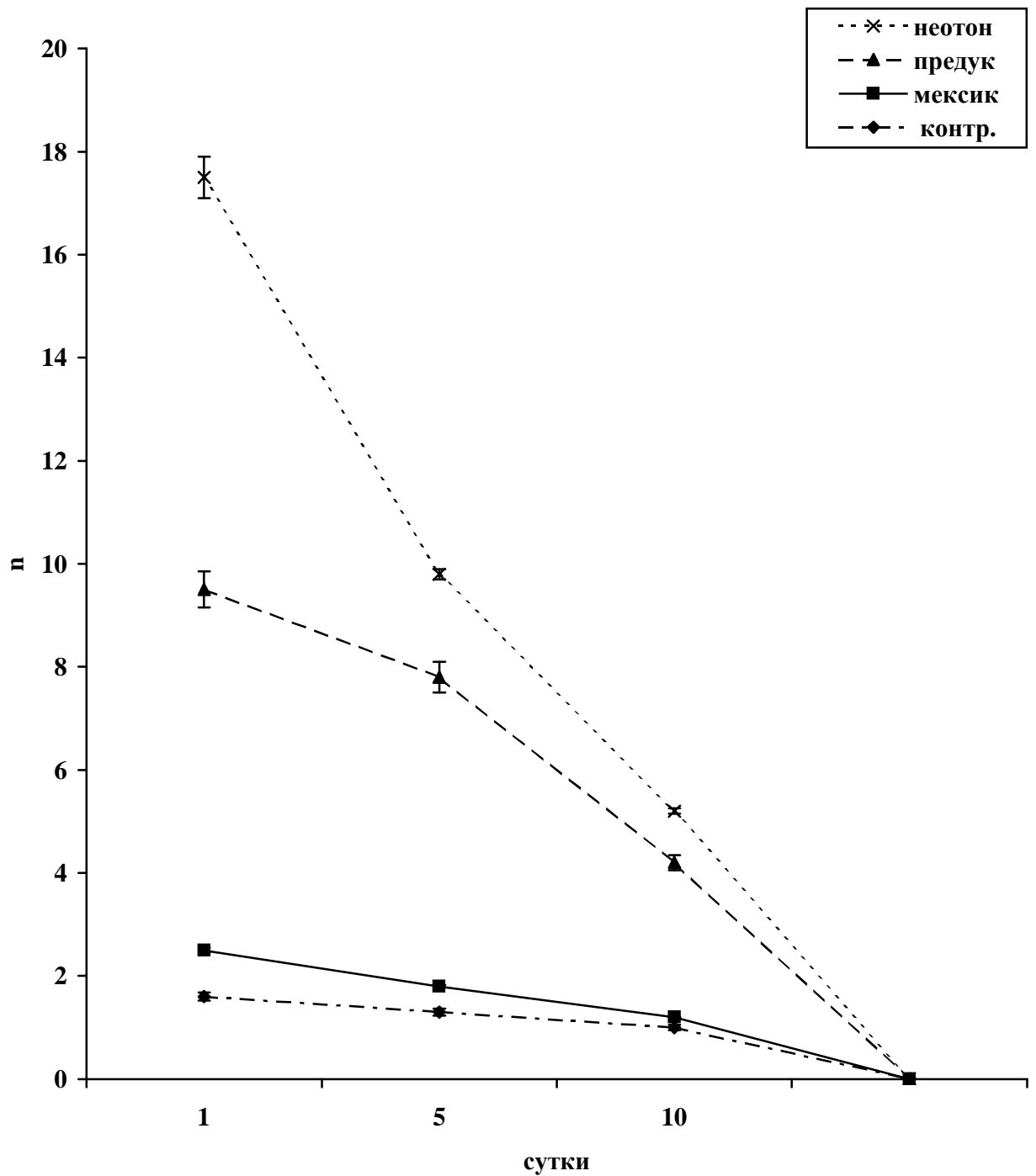


Рис.19. Динамика безболевого фрагмента ишемии по ЭКГ у больных с ОКС без элевации ST при терапии Мексикором, предукталом, неотоном в сочетании с традиционными препаратами.

При анализе частоты и характера нарушений ритма установлено, что при терапии Мексикором общее число нарушений ритма к 5-ым суткам терапии снизилось на 72,4% (в контрольной группе на 26,4%); к 10-ым суткам показатель снизился на 91,2% (в группе контроля на 46,1%) ($p > 0,05$). При сочетании традиционной терапии с предукталом и неотоном общее число экстрасистол (желудочковых и наджелудочковых) уменьшилось к 5-ым суткам на 23,8% и 30,5%; к 10-ым суткам на 41,8% и 47% соответственно (различия с группой, получавшей Мексикор, достоверны, $p > 0,05$ по критерию χ^2).

Коэффициент желудочковые/наджелудочковые эктопические комплексы в исследуемых группах превышал 1,0. Таким образом, число желудочковых аритмий, в большинстве своем являющихся ранними окклюзионными (ишемизированными) и постреперфузионными, во всех исследуемых группах доминировало.

При исследовании противоаритмических свойств различных сочетаний традиционной терапии ОКС без элевации ST с препаратами, обладающими антиоксидантной активностью, выявлено, что в группе больных, получавшей Мексикор, к 5-ым суткам число наджелудочковых аритмий уменьшилось на 34,3% (в группе контроля на 31,0%), желудочковых - на 79,0% (в контрольной группе 24,9%); к 10-ым суткам - соответственно на 81,0% и 92,6% (в контроле - на 47,7% и 46,0% соответственно). Таким образом, применение Мексикора приводило к существенному сокращению, как общего числа аритмических эпизодов, так и в большей степени изменению соотношения болевые/безболевые эпизоды за счет сокращения числа желудочковых нарушений ритма: к 5-ым суткам коэффициент ЖЭКС/НЖЭКС снизился на 68,4% (в контрольной группе увеличился на 9,4%), к 10-ым суткам у получавших Мексикор показатель снизился в отношении 1-х суток исследования на 59,6% и не изменился в контроле ($p < 0,05$).

При сочетании традиционной терапии и предуктала количество наджелудочковых нарушений ритма к 10-ым суткам уменьшилось на 49,0%. Желу-

дочковые аритмии встречались реже к 10-ым на 39,5% в сравнении с исходными величинами ($p < 0,01$). Различия с контрольной группой при сравнении с группой больных, получавшей Мексикор, достоверны по критерию χ^2 .

При лечении неотоном частота эпизодов наджелудочковых эктопических аритмий к 10-ым суткам сократилась на 54,0%. Встречаемость желудочковых аритмий уменьшилась на 44,8% ($p < 0,05$) (табл.13).

Табл. 13.

Динамика пост- и реперфузионных нарушений ритма у больных с ОКС без элевации ST при различных вариантах сочетанной терапии, ($M \pm m$); $n_1=20, n_2=40, n_3=22, n_4=20$.

	Препарат	Дни исследования		
		1	5	10
Желудочковые экстрасистолы, n	Контр.	290,0±131,3	217,7±105,0	157,0±75,7*
	Мексик.	865,5±380,0	181,5±83,3*	63,6±28,3*
	Предук.	367,7±153,9	290,5±134,7	222,5±112,5*
	Неотон	402,8±170,6	290,4±160,2	222,3±123,9*
Наджелудочковые экстрасистолы, n	Контр.	93,0±33,9	64,3±21,5	48,6±14,8
	Мексик.	150,4±95,2	98,9±48,2	28,6±15,4*
	Предук.	126,8±38,7	85,7±39,1	64,7±24,6*
	Неотон	122,1±43,0	75,2±12,9	56,2±9,7*
Отношение ЖЭКС/НАДЖЭКС	Контр.	3,1	3,4	3,2
	Мексик.	5,7	1,8*	2,3
	Предукт	2,9	3,4	3,4
	Неотон	3,3	3,9	4,0

Примечание: * - $p < 0,05$.

При сравнительной оценке динамики величины интеграла смещения сегмента ST у больных, получавших Мексикор, наблюдалось существенное влияние на суммарное значение интеграла ST: к 5-ым суткам лечения этот показатель снизился на 83,3%, к 10-ым суткам - на 91,1% ($p < 0,05$). При этом в V_4 , отражающем потенциалы передне-перегородочной области миокарда левого желудочка, численное значение интеграла снизилось к 5-ым суткам на

79,5%; к 10-ым суткам - на 91,0%. В отведении Y (потенциалы заднедиафрагмальной локализации) значение интеграла ST уменьшилось на 82,2% и 90,2% соответственно. В V₆ (потенциалы верхушки левого желудочка): интеграл смещения ST уменьшился на 89,3% и на 89,8% в те же сроки (p<0,05 в сравнении с исходными данными) (см.табл.14).

У группы лиц, получавшей предуктал, суммарное значение интеграла ST к 5-ым суткам снизилось на 57,9%, к 10-ым - на 85,1% (p<0,05). В V₄ интеграл снизился на 65,9% к 5-ым суткам и на 93,1% к 10-ым. В Y показатель стал меньше на 55% и 73,7% соответственно (p<0,05). В V₆ в те же сроки наблюдалось уменьшение интеграла на 50,8% и 92,5% (p<0,05).

При сочетании традиционной терапии с неотоном суммарное значение интеграла снизилось к 10-ым суткам наблюдения на 66,9%, при этом в V₄ статистически достоверно уменьшилось к этому же сроку на 63,3%; в Y - на 51,5%; в V₆ - на 76,6% (p<0,05).

В группе контроля суммарное значение интеграла снизилось к 10-ым суткам на 52,0%. На этом же сроке в V₄, Y интеграл снизился на 60,5% и на 61,1% соответственно (p<0,05).

В группе больных, получавшей Мексикор, пороговая ЧСС существенно не изменилась на протяжении всего исследования. Максимальная ЧСС после прекращения терапии Мексикором снизилась в сравнении с исходной величиной на 15,0% (p<0,05) (табл. 15).

Табл.14.

Показатели значений интеграла смещения сегмента ST у больных с ОКС без элевации ST при терапии Мексикором, предукталом, неотоном в сочетании с традиционными препаратами, ($M \pm m$); $n_1=20$, $n_2=40$, $n_3=22$, $n_4=20$.

Показатели	Препарат	Сроки наблюдения		
		1 сут	5 сутки	10 сутки
Суммарное значение интеграла, kB^*min	Контр.	91,1 \pm 4,9	62,3 \pm 2,0	43,6 \pm 1,8*
	Мексик.	49,9 \pm 5,0	8,3 \pm 0,2*	4,9 \pm 0,5*
	Предукт.	146,9 \pm 6,1	61,8 \pm 3,1*	21,9 \pm 1,0*
	Неотон	117,1 \pm 2,5	61,4 \pm 1,2	39,4 \pm 1,2*
Интеграл смещения в отведении V_4 , kB^*min	Контр.	44,3 \pm 1,8	27,1 \pm 1,4	17,5 \pm 0,1*
	Мексик.	15,5 \pm 0,9	3,2 \pm 0,4*	1,4 \pm 0,2*
	Предукт.	56,3 \pm 2,2	19,2 \pm 1,0*	3,9 \pm 0,2*
	Неотон	38,7 \pm 1,5	18,1 \pm 0,9	14,2 \pm 0,7*
Интеграл смещения в отведении Y , kB^*min	Контр.	27,5 \pm 1,9	17,4 \pm 0,7	10,7 \pm 0,8*
	Мексик.	14,2 \pm 1,0	2,5 \pm 0,1*	1,4 \pm 0,3*
	Предукт.	47,7 \pm 1,7	21,5 \pm 1,1*	14,8 \pm 0,6*
	Неотон	27,2 \pm 1,2	13,4 \pm 0,6	13,2 \pm 0,5*
Интеграл смещения в отведении V_6 , kB^*min	Контр.	19,4 \pm 5,5	17,9 \pm 6,7	15,4 \pm 7,9
	Мексик.	20,5 \pm 6,9	2,2 \pm 0,8*	2,1 \pm 2,0*
	Предукт.	42,9 \pm 2,1	21,1 \pm 1,0	3,2 \pm 0,2*
	Неотон	51,2 \pm 2,4	29,9 \pm 1,4	12,0 \pm 0,6*

Примечание: * - $p < 0,05$.

Табл. 15.

Динамика гемодинамического показателя (ЧСС) под влиянием терапии Мексикором, предукталом, неотоном в сочетании с традиционными препаратами у больных с ОКС без элевации ST ($M \pm m$); $n_1=20$, $n_2=40$, $n_3=22$, $n_4=20$.

	Препарат	Сроки наблюдения		
		1	5	10
ЧСС пороговая	Контр.	90,1 \pm 4,5	83,2 \pm 5,7	77,2 \pm 3,9*
	Мексик.	95,8 \pm 5,5	90,7 \pm 6,2	90,3 \pm 3,8
	Предукт.	92,5 \pm 4,3	85,9 \pm 5,8	75,4 \pm 3,7*
	Неотон	94,8 \pm 5,1	91,4 \pm 5,5	85,4 \pm 4,0
ЧСС максимальная	Контр.	103,0 \pm 4,7	98,5 \pm 5,4	82,8 \pm 4,4*
	Мексик.	109,1 \pm 7,0	98,8 \pm 4,2*	92,6 \pm 3,9*
	Предукт.	106,8 \pm 5,5	96,2 \pm 4,8*	80,9 \pm 5,0*
	Неотон	110,3 \pm 7,4	102,2 \pm 5,8	89,6 \pm 6,3

Примечание: * - $p < 0,05$.

У получавших предуктал пороговая ЧСС на 10-ые сутки исследования уменьшилась на 18,5%. Максимальная ЧСС снизилась к 5-ым суткам на 10,0% и к 10-ым на 24,3% в сравнении с 1-ым днем исследования ($p < 0,05$).

У пациентов, которым на фоне традиционной терапии вводился неотон, пороговая ЧСС существенно не изменилась. Максимальная ЧСС с тенденцией к нарастанию к 5-ым суткам и постепенному снижению к 10-ым суткам ($p > 0,05$).

В контрольной группе больных пороговая ЧСС к 5-ым суткам не изменилась, а к 10-ым снизилась на 14,3%. Максимальная ЧСС уменьшилась на 19,6% к окончанию наблюдения ($p < 0,05$).

Больные с острым коронарным синдромом с элевацией ST

Результаты суточного холтеровского мониторирования у больных ОКС с элевацией ST (в результате которого сформировался инфаркт миокарда) на фоне терапии Мексикором и в контрольной группе представлены в табл.16.

Различий в динамике ЧСС между контрольной и основной группой не выявлены. У больных, получавших Мексикор отмечается снижение суммарного интеграла депрессии сегмента ST к 14 сут. на 33,2%, к выписке – на 62,5% (в сравнении с 7 сут.), в то время как в контрольной группе указанный параметр снижался соответственно на 22,1 % и 46,4%, различия между группами достоверны ($P < 0,05$ по критерию χ^2). Обращает внимание различия между группами по абсолютным значениям суммарного интеграла депрессии сегмента ST. Суммарный интеграл депрессии сегмента ST и продолжительность депрессии статистически в 1 и 3 сут не оценивался из-за сложностей выделения периодов депрессии сегмента в первые сутки ИМ на фоне проявляющихся на ЭКГ зон некроза. Суммарная длительность отклонения ST в период с 7 сут. до выписки под влиянием Мексикора снижалась: к выписке на 54,3 %, в контрольной группе на 48,7%, различия не достоверны ($P > 0,05$ по критерию χ^2).

Отмечены достоверные различия в абсолютных значениях указанного параметра на 14 сутки и при выписке ($P < 0,05$).

Табл.16.

Показатели холтеровского мониторирования у больных ОКС с elevацией ST на фоне терапии Мексикором (M±m).

	Параметры	Группы	1 сут.	3 сут.	7 сут.	14сут.	выписка
1	ЧСС средняя за сутки.	Мексикор	74,6±2,2	73,2±2,7	70,6±1,6	66,3±1,9*	61,3±1,8*
		Контроль	78,2±2,4	75,3±3,1	74,1±2,2	64,3±1,8*	65,6±1,54*
2	Суммарный интеграл смещения ST за сутки мкВ/мин ×10 ³	Мексикор	(193,5±25,3)	(186,3±19,2)	166,6±13,3	111,6±12,9*	63,3±6,4*
		Контроль	(231,4±27,6)	(219,5±23,6)	198,4±16,7	156,1±15,2*	104,8±9,8*
3	Суммарная длительность отклонения ST (сек)	Мексикор	-	-	1246±52	943,4±47*	583±31
		Контроль	-	-	1782±81	1387±0,65	914±39*
4	Число аритмических эпизодов за сутки.	Мексикор	333,2±24,6	641,7±33,1	410±22,3	490±24,2	216±14,3
		Контроль	234,8±42	1283,2±76,7	812,5±34,4	934,5±52,2	401±26,8
5	Число суправентрикулярных аритмий за сутки	Мексикор	260,4±14,6	516,1±29,7	334,7±22,1	353,4±24,1	147,2±9,7
		Контроль	166,4±12,5	469,3±26,4	419,4±25,8	497±0,09	133,5±10,2
6	Число желудочковых аритмий за сутки	Мексикор	74,5±5,2	126,5±7,8	74,2±3,9	137,3±7,1	70,6±4,4
		Контроль	68,6±6,7	815,2±33,8	393,4±30,1	435,6±38	268,8±24,7

* - $P < 0,05$; в скобках указаны единицы измерения.

Различий в динамике ЧСС между контрольной и основной группой не выявлены. У больных, получавших мексикор, отмечается снижение суммарного интеграла депрессии сегмента ST к 14 сут. на 33,2%, к выписке – на 62,5% (в сравнении с 7 сут.), в то время как в контрольной группе указанный параметр снижался соответственно на 22,1 % и 46,4%, различия между группами достоверны ($P < 0,05$ по критерию χ^2). Обращает внимание различие между группами по абсолютным значениям суммарного интеграла депрессии сегмен-

та ST. Суммарный интеграл депрессии сегмента ST и продолжительность депрессии статистически в 1 и 3 сут. не оценивался из-за сложностей выделения периодов депрессии ST в первые сутки ИМ на фоне проявляющихся на ЭКГ зон некроза. Суммарная длительность отклонения ST в период с 7 сут. до выписки под влиянием Мексикора снижалась: к выписке на 54,3 %, в контрольной группе на 48,7%, различия не достоверны ($P > 0,05$ по критерию χ^2). Отмечены достоверные различия в абсолютных значениях указанного параметра на 14 сутки и при выписке ($P < 0,05$).

При оценке числа суточных аритмических эпизодов, обращает внимание, что наибольшее их число приходится на 3 сут ОКС как в основной, так и в контрольной группах. На протяжении всего периода наблюдений отмечены достоверные различия между контрольной и основной группами по числу аритмических эпизодов в 3, 7 и 14 сут ($P < 0,05$), при выписке различия по частоте аритмий исчезают ($P > 0,05$). При распределении аритмических эпизодов на суправентрикулярные и желудочковые, установлено, что при лечении Мексикором уменьшение числа аритмических эпизодов происходит за счет желудочковых нарушений ритма, частота которых в 3, 7, 14, сут. достоверно меньше ($P < 0,05$), чем в контрольной группе. В тоже время достоверных различий по частоте суправентрикулярных нарушений ритма между группами не получено. Вместе с тем, следует отметить, что в основной группе в первые трое суток ИМ наблюдалось два эпизода тахисистолической формы мерцательной аритмии и в одном случае - преходящее трепетание предсердий правильной формы. В то время как в контрольной группе в течение первых 3 суток болезни наблюдались 4 эпизода пароксизма мерцательной аритмии, в 5 случаях преходящая мерцательная аритмия, в 2 случаях фибрилляция желудочков с последующей асистолией.

Таким образом, применение Мексикора, приводило к снижению продолжительности периодов отклонения сегмента ST и уменьшению суммарный интеграл депрессии сегмента ST. Кроме того, Мексикор снижал частоту, пре-

жде всего, желудочковых нарушений ритма у больных ОКС с элевацией ST (и последующим формированием инфаркта миокарда) в период с 7 сут. до выписки. Указанные антиишемические эффекты Мексикора, возможно, обусловлены антиоксидантной активностью препарата, в результате которой уменьшается свободнорадикальная деградация эндогенного и экзогенного NO, что в итоге приводит к улучшению кровообращения в перинфарктной зоне.

2.5 Оценка безопасности препарата и побочные эффекты

Анализируя представленные выше результаты клинических и параклинических исследований, субъективного статуса больных, можно заключить, что у больных острым коронарным синдромом Мексикор:

- не вызывал негативного воздействия на субъективный статус больных,
- не вызывал каких либо нежелательных явлений со стороны общеклинического статуса больных,
- не приводил к каким либо нарушениям со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной и пищеварительной систем, не вызывал изменений на ЭКГ, головных болей, диспептических явлений.
- не оказывал влияния на состояние свертывающей системы, систему крови и кроветворение,
- не влиял на функцию почек и уровень креатинина в крови,
- не влиял на функцию печени, уровень печеночных трансаминаз, обмен билирубина,
- препарат не оказывал влияния на психосоматический статус, не вызывал сонливости, чувства тревоги или раздражительности,
- не вызывал нарушений со стороны белкового, углеводного, липидного обмена, не влиял на уровень электролитов в плазме
- аллергических реакции зарегистрировано не было,
- обострений сопутствующих соматических заболеваний не отмечено.

При лечении Мексикором были выявлены следующие побочные эффекты.

1. В 4 случаях (у 4 больных) при быстром внутривенном капельном введении Мексикора на физиологическом растворе (0,2 г в течение 20 мин) у больных к концу инфузии возникло ощущение “тепла во всем теле” и неприятный металлический вкус во рту. Указанные эффекты прекратились при увеличении времени введения (до 2 часа 0,2 г) указанные эффекты исчезли и больше не повторялись на протяжении всего периода приема препаратов.

У двух пациентов ощущение металлического “привкуса” во рту периодически появлялось на протяжении всего периода парентерального введения препарата и продолжалось периодически около часа после введения. Указанные явления не вызывали негативной реакции больного и не послужили причиной отказа от лечения.

2. У 3-х больных ОКС с элевацией ST в период внутривенного введения препарата, на 3-5 день после формирования инфаркта отмечалось нарушение сна, в виде нарушенного, замедленного засыпания, после полуночи нарушений сна не было. При плановом согласно протоколу переходе на внутримышечные инъекции препарата нарушения сна уменьшились, а к 8 суткам инфаркта прекратились.

3. Трое больных отмечали болезненность в месте инъекции при введении препарата, однако это не послужило причиной отказа от лечения.

Указанные побочные эффекты носили легких характер и не вызывали желание пациентов прекратить применение препарата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ВЫВОДЫ

При клиническом применении Мексикора у больных с острым коронарным синдромом на фоне традиционной терапии (нитратами, бета-адреноблокаторами, гепарином, аспирином) выполненном в рамках рандомизированного открытого в параллельных группах клинического изучения эффективности инъекционной формы Мексикора (2 мл 5% раствора) в качестве противоишемического средства установлено.

1. Мексикор является безопасным средством и не вызывает нарушения жизненных функций организма, не оказывает негативного влияния на параметры проведенных в рамках Протокола лабораторных и функциональных исследований, на клинический статус больных.

2. Препарат не вызывал серьезных побочных эффектов. Установленные побочные эффекты (ощущение “тепла во всем теле” при быстром введении, металлический привкус во рту, нарушение засыпания при внутривенном введении препарата) отмечены в отдельных случаях, имели легкую степень проявлений, не послужили причиной отказа пациента от лечения или отмены препарата по решению исследователя.

3. Мексикор обладает антиоксидантной активностью, предотвращает дальнейшую активацию процессов свободнорадикального окисления в период острого коронарного синдрома и первые 3 сут. острого инфаркта миокарда (период реперфузии), снижает последствия реперфузионного оксидативного стресса, ускоряет нормализацию содержания липопероксидов в крови.

4. Мексикор ускоряет восстановление сократительной активности пораженных участков миокарда, способствует переходу зон акинезии в состояние гипокинеза, нормализует кинез в зонах гипокинезии. Терапия Мексикором ускоряет нормализацию параметров трансмитрального потока (V_E , V_A , в более ранние сроки стабилизирует продолжительность пика E), что свидетельствует о благоприятном воздействии препарата на диастолическую дисфункцию миокарда левого желудочка.

5. Мексикор уменьшает выраженность ишемии в периинфарктной зоне, что подтверждается снижением продолжительности периодов отклонения сегмента ST и уменьшению суммарного интеграла депрессии сегмента ST с 7 сут. инфаркта. Мексикор снижал частоту прежде всего желудочковых нарушений ритма у больных с острым коронарным синдромом.
6. Применение Мексикора на фоне традиционной антиангинальной, антикоагулянтной и антиагрегантной терапии улучшало клиническое течение прогрессирующей стенокардии: ускоряло стабилизацию стенокардии, сокращало частоту, продолжительность периодов ишемии, величину суточного интеграла смещения сегмента ST в сравнении с контрольной группой. При развитии на фоне острого коронарного синдрома инфаркта миокарда, Мексикор уменьшал частоту болевых и безболевых периодов ишемии в период стационарного этапа реабилитации больных.
7. Мексикор проявлял более выраженную фармакологическую противоишемическую активность в сравнении с триметазидином и неотоном у больных острым коронарным синдромом без элевации ST.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о способности Мексикора у больных с острым коронарным синдромом улучшать функциональное состояние поврежденного миокарда левого желудочка: восстанавливать его сократительную активность, стабилизировать электрическую активность миокарда, уменьшая число аритмических осложнений, уменьшать выраженность ишемии в периинфарктной зоне, а также снижать содержание липопероксидов в крови.

У больных с острым коронарным синдромом без элевации ST Мексикор ускоряет стабилизацию стенокардии.

Полученные факты позволяют сделать вывод о способности Мексикора оказывать **противоишемическое действие** при остром коронарном синдроме. В основе противоишемического действия препарата лежат его способности

восстанавливать энергообмен миокарда, инактивировать перекиси и предотвращать их деструктивное воздействие на кардиомиоциты, что обеспечивает целостность морфологических структур и физиологических функций миокарда.

Таким образом, с учетом полученных результатов можно заключить, что препарат Мексикор обладает противоишемическими свойствами при его использовании у больных острым коронарным синдроме (на фоне традиционной терапии), улучшает клиническое течение болезни, повышает эффективность проводимой терапии, ускоряет восстановление функциональной активности миокарда левого желудочка.

РЕКОМЕНДАЦИИ

Представляется клинически обоснованным применять Мексикор (2мл 5% раствора) в виде капельных внутривенных или внутримышечных инъекций в качестве противоишемического средства у больных острым инфарктом миокарда в течение не менее 5 сут. в дозе 6-9 мг/кг веса 3 раза в сутки с интервалом 8 часов, с последующим переходом на капсулированную форму. Представляется целесообразным для достижения быстрого терапевтического эффекта в первые 5 суток проводить внутривенные инфузии препарата.

Показанием к назначению препарата должно служить наличие ИБС острого коронарного синдрома не зависимо от наличия или отсутствия элевации ST. Препарат следует назначать на фоне традиционной для указанного состояния терапии.

Применение препарата позволит улучшить клиническое течение заболевания, ускорить стабилизацию стенокардии, а в случае развития инфаркта – уменьшить его тяжесть, сократить частоту осложнений, ускорить реабилитацию на стационарном этапе и восстановление функциональной активности миокарда.

Курский государственный медицинский университет. 305041, Курск, ул. К. Маркса, дом 3

Ответственный исполнитель:

Заведующий кафедрой внутренних болезней N2

ГОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет»

д.м.н, профессор

В.П. Михин

Подпись проф. В.П.Михина

Удостоверяю

Начальник управления кадрами КГМУ

Н.Н.Сорокина

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Арутюнов Г.П. Витамины С, Е и β -каротин в терапии больных ИБС. Крах иллюзий и формирование нового стандарта. Сердце 2002; 3:135-137.
2. Биленко М.В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов. М.: Медицина; 1989.
3. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М.: Наука; 1972.
4. Гацура В.В. Фармакологическая коррекция энергетического обмена ишемизированного миокарда.
5. Голиков А.П. и соавт. Антиоксиданты – цитопротекторы в кардиологии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика.-2004.-Ч.2.-№6. –С. 66-74.
6. Голиков А.П. и соавт. Эффективность цитопротектора мексикора в неотложной кардиологии// Терапевтический архив.- 2004.-Т.76.-№4.- С.60-65.
7. Голиков А.П. и соавт. Влияние мексикора на состояние окислительного стресса у больных гипертонической болезнью, осложненной гипертоническим кризом по церебральному варианту. Кардиология 2002; 3: 25-29.
8. Голиков и соавт. Влияние мексикора на окислительный стресс при остром инфаркт миокарда // Кардиология.- 2005.-Т45.-№7.-С.21-26.
9. Голиков А.П. и соавт. Метаболический цитопротектор мексикор в терапии стабильной стенокардии напряжения /Агрокурорт. – 2005.-№2.- С.13-20.
10. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньшикова Е.Б. Окислительный стресс. М.: Наука; 2001.
11. Михин, В.П. Эффективность пролонгированных нитратов у больных стабильной стенокардией напряжения на фоне сочетанного применения мексикора / В.П. Михин, Т.Ю. Михайлова, А.В. Харченко // Клинические исследования лекарственных средств России. – 2003. – № 2. – С. 23-25.
12. Сернов, Л.Н. Клинико-экспериментальное исследование противоишемической и гиполипидемической активности мексикора / Л.Н. Сернов, Л.Д. Смирнов, Г.И. Шапошникова // Клинические исследования лекарственных средств в России. – 2004. – № 1. – С. 24-28.
13. Гаврилов, В.Б. Спектрофотометрическое определение гидроперекисей липидов в плазме крови / В.Б. Гаврилов, М.И. Мишкорудная // Лаб. дело. - 1983. - № 3.-С. 33-38

Список опубликованных исследований по препарату Мексикор

1. Голиков А.П. и соавт. Мексикор в комплексном лечении и профилактике кризов у больных гипертонической болезнью // Клинические исследования лекарственных средств в России. –2003.-№3-4.- С.56-59.
2. Голиков А.П. и соавт. Антиоксиданты – цитопротекторы в кардиологии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика.-2004.-Ч.2.-№6. – С. 66-74.

3. Голиков А.П. и соавт. Эффективность цитопротектора мексикора в неотложной кардиологии // Терапевтический архив.- 2004.-Т.76.-№4.- С.60-65.
4. Голиков А.П. и соавт. Влияние мексикора на состояние окислительного стресса у больных гипертонической болезнью, осложненной гипертоническим кризом по церебральному варианту. Кардиология 2002; 3: 25-29.
5. Голиков и соавт. Влияние мексикора на окислительный стресс при остром инфаркте миокарда // Кардиология.- 2005.-Т45.-№7.-С.21-26.
6. Голиков А.П. и соавт. Метаболический цитопротектор мексикор в терапии стабильной стенокардии напряжения /Агрокурорт. – 2005.-№2.- С.13-20.
7. Голиков А.П. и соавт. Новые возможности лечения и профилактики гипертонических кризов у больных с сочетанием гипертонической болезни и ишемической болезни сердца // Кардиоваскулярная терапия и профилактика.-2005. Ч 1, №3.- С.10-16.
8. Дюмаев К.М., Воронина Т.А., Смирнов Л.Д. Антиоксиданты в профилактике и терапии патологий ЦНС. М: Изд. Института биомедицинской химии РАН; 1995
9. Лукьянова Л.Д. Метаболические эффекты 3-оксипиридина сукцината. Хим. фарм. журнал 1990; 8: 8-11.
10. Михин В.П. и соавт. Эффективность пролонгированных нитратов у больных стабильной стенокардией напряжения на фоне сочетанного применения Мексикора // Клинические исследования лекарственных средств в России.- 2003.-№2.-С23-26.
11. Михин В.П. Сравнительная эффективность влияния кардиопротекторов на функциональное состояние эндотелия сосудов у больных ИБС стабильной стенокардией напряжения / Нижегородский медицинский журнал 2006.- №5.- С.137-143.
12. Савельева В.В. и соавт. Влияние мексикора на физическую толерантность и структуру диастолического наполнения левого желудочка на фоне статической нагрузки у больных хронической сердечной недостаточностью / Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье».- 2006.- №1.- С.69-76
13. Савельева В.В. и соавт. Влияние мексикора на диастолическую функцию левого желудочка больных хронической сердечной недостаточностью на фоне изометрической нагрузки / Нижегородский медицинский журнал 2006.- №5.- С.143-147.
14. Сернов Л.Д. Клинико-экспериментальное исследование противоишемической и гиполипидемической активности Мексикора / Клинические исследования лекарственных средств в России.- 2004.-№1.-С24-28.

15. Хлебодаров и соавт. Влияние сочетанной терапии мексикором и ингибиторами ангиотензинпревращающего ферментана суточный профиль артериального давления и эндотелийзависимую вазодилатацию плечевой артерии у больных артериальной гипертензией / Медицинский вестник МВД.-2005.- N2.- С.9-11.
16. Отчёт о результатах клинической апробации лекарственного средства «Мексикор» у больных с неотложной кардиологической патологией / д.м.н., профессор Иоселиани Д.Г. – Москва: Научно-практический центр интервенционной кардиоангиологии.- 2004-2005. – 16 с.
17. Клиническое изучение терапевтической эффективности препарата "Мексикор" (mexicogum) в качестве противоишемического средства у больных острым инфарктом миокарда (отчет) / проф. Абакумов М.М. – Москва: Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В.Склифосовского, 2002. – 38 с.
18. 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. / проф. Ипатов П.В. – Москва: ГВКГ им. Бурденко – 8 с.
19. Отчет о научно-исследовательской работе по оценке непосредственных и отдаленных результатов применения лекарственного препарата МЕКСИКОР (капсулы 0,1 г, производства ООО "ЭкоФармИнвест", регистрационный номер Р №001245/01) и его безопасности в комплексной терапии больных хронической ишемической болезнью сердца / проф. Ипатов П.В. – Москва: ГВКГ им. Бурденко – 7 с.
20. Отчет о результатах клинического исследования “Сравнительная эффективность мексикора и предуктала МВ в лечении стабильной стенокардии напряжения”. / проф. Лазарев А.И. – Курск: Курский государственный медицинский университет, - 2004 г. – 29 с.
21. Отчет «Эффективность терапии препаратом «Мексикор» (экофарминвест) в суточной дозе 300 мг пациентов с ишемической болезнью сердца и желудочковыми нарушениями ритма» / проф. Шляхто Е.В. - Санкт-Петербург: НИИ кардиологии СПб, - 2004-2005. – 43 с.
22. Отчет по клиническому изучению препарата Мексикор у больных острым инфарктом миокарда в качестве противоишемического средства. / проф. Бойцов С.А. - Санкт-Петербург: Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова, - 2002. – 29 с.
23. Краткий отчет о клиническом исследовании эффективности мексикора у больных ишемической болезнью сердца / Пермь: Пермская государственная медицинская академия МЗ РФ - 2 с.

24. Отчет о клинической апробации препарата мексикор у больных ишемической болезнью сердца. / Каменева Н.В. – Курск: МУЗ Городская больница №1, 2004 г. – 14с.
25. Отчет по клинической апробации препарата Мексикор у больных ишемической болезнью сердца. / проф. Придачина Л.С. – Белгород: МУЗ Городская больница -№2. - 2004. – 12 с.
26. Отчет по клинической апробации препарата Мексикор у больных ишемической болезнью сердца. / Лопырев В.А. - Старый Оскол: МУЗ Городская больница №2 города, 2004 г. – 23 с.