

ВЛИЯНИЕ РЕМАКСОЛА НА СОДЕРЖАНИЕ ГОМОЦИСТЕИНА У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С РЕПЕРФУЗИОННЫМ СИНДРОМОМ

Авсарагова А.З.¹, Астахова З.Т.¹, Женило В.М.²

¹ГБОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Владикавказ, Россия, e-mail. awsaragowa@yandex.ru;

²ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия, yjenilo@rambler.ru

Снижение смертности от острого инфаркта миокарда зависит от быстреего восстановления кровотока в очаге поражения. Целью работы являлось выяснение на 122-х больных кардиологического отделения РКБ г. Владикавказа, с впервые установленным диагнозом острого инфаркта миокарда, осложненного сердечной недостаточностью II и III степени, влияния тромболитической терапии, включающей 400 мл ремаксола, на содержание в плазме крови гомоцистеина, определенного методом хемилюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах до лечения, через 1 и 24 час после начала лечения, и на 7 сутки. Содержание гомоцистеина при стандартной интенсивной тромболитической терапии оставалось высоким, особенно у больных с III степенью сердечной недостаточности, а при добавлении ремаксола уровень аминокислоты к седьмым суткам снизился у всех больных.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, гомоцистеин, тромболитическая терапия, ремаксол, тенектеплаза.

INFLUENCE ON REMAXOL HOMOCYSTEINE IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION WITH REPERFUSION SYNDROME

Avsaragova A.Z.¹, Astahova Z.T.¹, Zhenilo V.M.²

¹North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, Russia, e-mail. awsaragowa@yandex.ru;

²Rostov State Medical University. Rostov-on-Don, Russia, yjenilo@rambler.ru

Decline in mortality from acute myocardial infarction depends on the fastest restoration of a blood flow in the lesion focus. The purpose of work was examination on 122 patients of cardiological office of RKB of Vladikavkaz, with for the first time the established diagnosis of acute myocardial infarction, complicated by heart failure of II and III degrees, the influence of thrombolytic therapy including 400 ml of remaxol on capable to increase risk of development of cardiovascular diseases of homocysteine which content in serum of blood was determined by method of the chemiluminescent immunoassay on microparticles before treatment, through 1 and the 24 hour after the beginning of the therapy and on the 7th day. The maintenance of a homocysteine, during standard intensive thrombolytic therapy, remained high and at addition of remaxol the level of amino acid by seventh day decreased at all patients.

Keywords: acute myocardial infarction, homocysteine, thrombolytic therapy, remaxol, tenecteplase.

Изучение клиники, диагностики и профилактики острого инфаркта миокарда, несмотря на значительное количество проводимых научных исследований, и внедрений новых технологий в его лечение, остается самым приоритетным направлением современной медицины вследствие того, что большая часть смертности в мире (в России 57 %) приходится именно на сердечно-сосудистые заболевания. По данным ВОЗ в США за год диагноз острого инфаркта миокарда выставляется почти миллиону человек (в России около 600 тысяч), из которых умирают до 250 тысяч, причем половина из них еще на догоспитальном уровне. Основную задачу, которую ставят перед собой кардиологи, состоит в скорейшем восстановлении кровотока в очаге поражения для предотвращения некротического процесса и распада миокарда [4, 5, 6]. Большое значение уделяют таким методам лечения, которые позволят либо уменьшить необходимость миокарда в кислороде, но при этом, не ухудшая

состояние пораженного участка, либо наладить кровообращение в нем, чтобы увеличить доставку кислорода и ускорить нормализацию процессов метаболизма в этом участке сердечной мышце. И в этой связи в настоящее время в условиях ишемии миокарда тромболитической терапии, с условием, что нет явных противопоказаний к ней, отводится важная роль [1, 3].

Несмотря на то, что препарат отечественного производства ремаксол, в состав которого входят такие физиологически активные вещества как янтарная кислота, метионин, инозин и никотинамид, является гепатопротектором и применяется при различных поражениях печени, но в результате того, что он ускоряет переход анаэробных процессов в аэробные, и благодаря увеличению синтеза макроэргических соединений, улучшает энергетическое обеспечение, мы посчитали возможным его применение при проведении стандартной тромболитической терапии у больных с острым инфарктом миокарда. В настоящее время все большее внимание уделяется роли гомоцистеина (аминокислота, образующаяся внутриклеточно из метионина в результате ферментативного переноса сульфатной группы или реметилирования в присутствии витаминов группы В₆, 9, 12) в увеличении риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, так как гипергомоцистеинемия встречается более чем у 60 % больных ишемической болезнью сердца [2, 7, 8]. Повышение содержания гомоцистеина в крови, обусловленное различными факторами, в том числе и врожденной ферментативной недостаточностью, вызывает повреждение и дисфункцию эндотелий сосудов, увеличение пролиферации и активность гладкомышечных клеток, с последующей вазоконстрикцией, а стимулирование тромбообразования, вследствие активации свертывающей системы крови и агрегации кровяных пластинок, ухудшит проходимость сосудов и способность гомоцистеинемии усиливать окислительный стресс, дополнит негативную картину повреждений сосудов [2]. И все это будет ускорять развитие различных сердечно-сосудистых заболеваний. Поэтому **целью** нашей работы было выяснение влияния применения цитопротектора ремаксола на содержание гомоцистеина при проведении тромболитической терапии у больных с острым инфарктом миокарда, осложненного сердечной недостаточностью.

Материалы и методы исследования. Полученные результаты основаны на клинических наблюдениях 122-х больных (25 женщин и 97 мужчин, в возрасте 50–70 лет) кардиологического отделения РКБ г. Владикавказа, которым впервые был установлен диагноз острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST и по классификации Killip, осложненный острой сердечной недостаточностью II–III степени. В первые же сутки начала заболевания все больные поступали в стационар, где они в течение 2–3-х часов проходили необходимые

лабораторные и электрокардиографические исследования, а затем им начинали проводить тромболитическую терапию.

Пациенты были разбиты на контрольную группу, состоящую из 58 больных, получавших стандартный метод лечения, и опытную группу – из 64 человек, лечение которых осуществлялось по разработанному нами методу. При этом каждая группа, в зависимости от степени тяжести острой сердечной недостаточности, была разделена на две подгруппы (контрольная – по 29 человек со II ст. и III ст., опытная – 29 больных со II ст. и 35 с III ст. тяжести).

Предложенная нами метаболическая тромболитическая терапия на догоспитальном уровне начиналась внутривенным медленным (3–5 мл/мин) введением 10 мл цитофлавина, разведенного в 200 мл 5 % раствора глюкозы, а в кардиологическом отделении в течение пяти дней вводились тенектеплазы в дозе 0,5–0,7 мг/кг массы и 400 мл ремаксол со скоростью 3–4 мл/мин под контролем давления и диуреза, а через 6–8 часов повторно 10 мл цитофлавин, но уже разведенного в 100 мл глюкозы.

Гемодинамику у всех больных, с регистрацией импедансной кардиограммы, контролировали на аппарате «Диамант-М» (Россия) перед началом терапии, через 30 и 60 минут, и через 3 часа после проведения стандартной тромболитической и цитопротекторной интенсивной терапии.

Суммарное содержание гомоцистеина в сыворотке крови (связанное с белком, окисленное до сульфида и свободные формы) определяли высокочувствительным (точность 1 мкмоль/л) методом хемилюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах до лечения, через 1 час после интенсивной терапии, через 24 часа и на 7 сутки.

Полученные результаты обрабатывались методом вариационной статистики с использованием программ Microsoft Excel и Statistica 6.0. Степень достоверности отличий оценивалась по t-критерию Стьюдента.

Полученные результаты и их обсуждение. Для количественной оценки концентрации гомоцистеина мы использовали критерии, разработанные С.Warren и N.Refsum [9, 10], согласно которым уровень гомоцистеина в плазме крови от 5 до 15 мкмоль/л считается нормой, 15–30 мкмоль/л – умеренной гомоцистеинемией, 30–100 мкмоль/л – средней, а больше 100 мкмоль/л классифицируется как выраженная гипергомоцистеинемия. Исходя из того, что референсные значения содержания гомоцистеина в плазме крови составляют для мужчин 5,46–16,20 мкмоль/л и 4,44–13,56 мкмоль/л для женщин, то есть гендерные отличия не столь выражены, результаты группы сравнения, куда входили здоровые лица примерно такого же возраста, как и больные, мы объединили, получив среднестатистическое значение в $9,43 \pm 1,25$ мкмоль/л.

Динамика изменения уровня гомоцистеина у больных острым инфарктом миокарда при стандартной интенсивной терапии представлена в таблице, где показано, что у больных со II степенью тяжести острой сердечной недостаточности содержание этой аминокислоты в плазме крови до начала стационарной стандартной тромболитической терапии было на 35,52 % больше результатов здоровых лиц, а через один час после начала лечения отличия стали статистически значимыми ($p < 0,001$), увеличившись на 85,47 %.

Динамика изменения уровня гомоцистеина у больных острым инфарктом миокарда при тромболитической стандартной и интенсивной терапии ($M \pm m, p$)

Здоровые лица	Группы и подгруппы		До тромболитической терапии	После тромболитической терапии		
				через 1 час	через 24 часа	через 7 дней
9,43±1,25 мкмоль/л	I	II ст. (n=13)	12,75±1,24	17,49±1,08 $p < 0,001$	15,01±1,12 $p < 0,002$	13,51±1,16 $p < 0,05$
		III ст. (n=14)	28,52±1,34 $p < 0,001$	30,55±1,82 $p < 0,001$	29,5±1,47 $p < 0,001$	25,3±1,52 $p < 0,001$
	II	II ст. (n=16)	13,07±1,45	16,51±1,13 $p < 0,001$	13,21±1,26 $p < 0,05$	10,64±1,13
		III ст. (n=15)	27,64±1,24 $p < 0,001$	29,34±1,52 $p < 0,001$	26,13±1,45 $p < 0,001$	12,54±1,73

Повышение этого показателя, очевидно, связано с тем, что за такое короткое время тромболитическая терапия еще не может вызвать изменений, способных отразиться на содержании гомоцистеина, и оно продолжало нарастать. А спустя сутки его уровень, хоть и не столь значительно, но все-таки начал уменьшаться и отличие от результатов здоровых лиц уже было на 59,17 % ($p < 0,002$), а к седьмым суткам после пятикратного проведения тромболитической терапии содержание гомоцистеина, равное 13,51±1,16 мкмоль/л, уже было на 22,76 % меньше результата после начала тромболитического лечения ($p < 0,05$).

У больных с III степенью тяжести содержание гомоцистеина как до начала лечения, так и в течение суток после интенсивной терапии оставалось высоким (в 3,02, 3,24 и 3,13 раза больше, чем у здоровых лиц), и даже к седьмым суткам превышение было в 2,68 раз ($p < 0,001$). И если проводить сравнение содержания гомоцистеина у больных II и III степени тяжести сердечной недостаточности при завершении тромболитической терапии на седьмые сутки (13,51±1,16 и 25,3±1,52 мкмоль/л), то отличие между ними в 1,87 раза. То есть с нарастанием общей тяжести состояния больных концентрация гомоцистеина в плазме крови увеличивается, а проводимая традиционная тромболитическая терапия не оказывает нормализующего влияния на его содержание, что, учитывая эффекты

гипергомоцистеинемии, можно иметь негативные последствия для больных с острым инфарктом миокарда в плане дальнейшего ухудшения их состояния.

Проводя анализ динамики изменения содержания гомоцистеина в плазме крови пациентов II и III степени тяжести, наряду с интенсивной терапией дополнительно получавших ремаксол, можно отметить, что как до лечения, так и через один час после его начала, уровень аминокислоты был примерно одинаковым (таблица), а через 24 часа и особенно к седьмым суткам отличия стали существенными и имели положительный эффект, в том числе и у больных с III степенью, когда уровень гомоцистеина снизился до $12,54 \pm 1,73$ мкмоль/л, что было в два раза меньше, чем у пациентов, получавших обычную интенсивную тромболитическую терапию. Таким образом, проводимая нами метаболическая поддержка ремаксолом, снижая гипергомоцистеинемию, будет уменьшать риск развития эндотелиальной дисфункции и, возможно, ускорит реканализацию инфаркт-ответственной артерии, что, несомненно, имеет положительное прогностическое значение при лечении больных с острым инфарктом миокарда.

Список литературы

1. Алтарев С.С., Барабаш О.Л., Помешкина С.А. и др. Причины отказа от проведения реперфузионной терапии у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом ST // Кардиология. – 2012. – № 6. – С. 4-9.
2. Маслов А.П., Тепляков А.Т., Кузнецова А.В. Гипергомоцистеинемия и повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений у больных ишемической болезнью сердца с атерогенной гиперхолестеринемией // Сибирский медицинский журнал. – 2009. – № 4. – С. 18-24.
3. Попонина Т.М., Попонин Ю.С., Васильев А.Г. Риск и выгода перфузионных стратегий в лечении больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST // Российский кардиологический журнал. – 2010. – № 5. – С. 103-116.
4. Симоненко В.Б., Голиков А.П., Спасский А.А. Влияние метаболической терапии на коронарный кровоток у больных острым инфарктом миокарда // Российский кардиологический журнал. – 2010. – № 5. – С. 91-97.
5. Спасский А.А. Возможности восстановления коронарного кровообращения и профилактика реперфузионного повреждения миокарда у больных острым инфарктом миокарда // Фарматека. – 2010. – № 3. – С. 95-100.
6. Шайдулина А.И. Перспективная оценка методов раннего лечения больных инфарктом миокарда // Казанский медицинский журнал. – 2010. – Т. 91. – № 4. – С. 476-479.
7. Faria-Neto J.R., Chagas A.C., Bydlowski S.P. et al. Hyper homocysteinemia in patients with coronary artery disease // Braz J Med.Biol.Res. – 2006. – Vol. 39. No. 4. – P. 455-463.

8. Kazemi M.B., Eshraghian K., Omrani G.P. et al. Homocysteine level and coronary artery disease // *Angiology*. – 2006. – Vol. 57. No.1. – P. 9-14.
9. Refsum H. Homocysteine B vitamins and cardiovascular disease / H. Refsum, A. D. Smith // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 355. – P. 1567-1577.
10. Warren C. Emergem cardiovascular risk factor: Homocysteine // *Prog. Cardiovasc. Nurs.* – 2002. – Vol. 17. – P. 35-41.

Рецензенты:

Тотров И.Н., д.м.н., зав. кафедрой внутренних болезней № 1 ГБОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ, г. Владикавказ;
Гатагонова Т.М., д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней № 3 ГБОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ, г. Владикавказ.