

ВОЗМОЖНОСТЬ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

Авсарагова А.З.¹, Астахова З.Т.¹, Джиоев И.Г.¹, Ремизов О.В.¹

¹ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Владикавказ, e-mail: awsaragowa@yandex.ru

Целью работы было изучение возможности влияния ремаксола и цитофлавина на уровень продуктов перекисного окисления липидов и состояние антиоксидантной системы. В исследование включены 122 больных в возрасте 50–75 лет с диагнозом «острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST». Пациенты случайным методом были разделены на две группы, каждая из которых в зависимости от класса тяжести острой сердечно-сосудистой недостаточности делилась еще на две подгруппы: на II и III классы согласно классификации Т. Killip. Пациенты первой группы согласно рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов получали стандартную терапию, второй группы – еще дополнительно ремаксол и цитофлавин. Показатели перекисного окисления липидов оценивали по содержанию гидроперекисей и малонового диальдегида, а о состоянии антиоксидантной системы судили по активности каталазы и супероксиддисмутазы. Добавление к стандартному лечению ремаксола и цитофлавина как на догоспитальном, так и на госпитальном этапах в течение 5 дней способствует ослаблению пероксидации липидов и усиливает антиоксидантную защиту, что, очевидно, может быть связано как с прямым действием данных препаратов на эти процессы, так и с вероятностью более динамичного восстановления перфузии в ишемизированном участке миокарда, что будет способствовать нормализации структурно-функционального состояния мембран кардиомиоцитов.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система, тромболитическая терапия, ремаксол, цитофлавин.

THE POSSIBILITY OF DRUG CORRECTION OF LIPID PEROXIDATION IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCT

Avsaragova A.Z.¹, Astakhova Z.T.¹, Dzhioev I.G.¹, Remisov O.V.¹

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

The aim of the study was to study the possibility of the influence of remaxol and cytoflavin on the level of products of lipid peroxidation and the state of the antioxidant system. The study included 122 patients aged 50–75 years, diagnosed with acute myocardial infarction with ST segment elevation. Patients were randomly divided into two groups, each of which, depending on the severity class of acute cardiovascular insufficiency, was divided into two further subgroups: Classes II and III according to the T. Killip classification. Patients of the first group received standard therapy according to the recommendations of the All-Russian Scientific Society of Cardiologists, in the second group - additional remaxol and cytoflavin. The parameters of lipid peroxidation were evaluated by the content of hydroperoxides and malonic dialdehyde, and the status of the antioxidant system was judged by the activity of catalase and superoxide dismutase. The addition to standard treatment of remaxol and cytoflavin, both at the prehospital and hospital stages for 5 days, contributes to the weakening of lipid peroxidation and enhances the antioxidant defense, which can obviously be related to both the direct action of these drugs on these processes, both and with the probability of a more dynamic recovery of perfusion in the ischemic portion of the myocardium, which will contribute to the normalization of the structural and functional state of the cardiomyocyte membranes.

Keywords: acute myocardial infarction, lipid peroxidation, antioxidant system, thrombolytic therapy, remaxol, cytoflavin

Инфаркт миокарда является одним из наиболее распространенных осложнений сердечно-сосудистых заболеваний в мире, в том числе и в России, с летальностью от 16,0 до 21,0%. В последнее десятилетие смертность от ишемической болезни сердца у лиц в возрасте до 65 лет существенно снизилась, что напрямую связано с более активной, включающей тромболитическую, тактикой лечения острого инфаркта миокарда и с более ранней

реваскуляризацией поврежденного участка миокарда. Однако общая смертность от ишемической болезни сердца все еще остается высокой вследствие увеличения возраста больных, когда патология сердечно-сосудистой системы становится чаще и смертность закономерно возрастает, несмотря на применение современных лекарственных препаратов [1, 2].

Различные нарушения, возникшие в условиях ишемии миокарда, такие как сдвиг метаболизма в сторону дефицита эндогенных энергетических субстратов, избыток внутриклеточного кальция и продуктов анаэробного гликолиза, не поддаются быстрой и полноценной коррекции в ходе восстановления кровотока в инфаркт-зависимой артерии, и кардиомиоциты не способны утилизировать «нахлынувшее» поступление кислорода, что способствует усиленному образованию различных агрессивных форм кислорода, процессу перекисидации липидов, что в свою очередь приведет к повреждению билипидного слоя мембран и клеточной дыхательной цепи [3-5]. При этом следует отметить, что активные формы кислорода принимают участие в клеточной системе иммунитета (фагоцитозе), регулируют синтез простагландинов, тромбоксанов и лейкотриенов, осуществляют разрушение ксенобиотиков, деструкцию поврежденных и аномальных клеток, а также, несмотря на то, что они разрушают клеточную мембрану, участвуют и в его обновлении [6].

Для защиты организма от агрессивных форм кислорода, особенно радикалов, существует антиоксидантная система, поддерживающая их концентрацию на относительно низком уровне, что является оптимальным для организма. Подбор антиоксидантов, повышающих защитную функцию клеточной мембраны и структур клетки в ответ на агрессию оксидантного воздействия и смягчающих эффект повреждения, не теряет актуальности и в настоящее время. Кардиопротекция может считаться эффективной при условии воздействия на отдельные звенья патогенеза ишемических поражений, вызывая снижение мышечного тонуса стенок коронарных сосудов, стимулируя бескислородный путь синтеза энергии (как единственно возможный), прерывая и замедляя образование свободных радикалов, а также их скопление [7-9].

Цель работы. Коррекция метаболических нарушений и ингибирование процессов перекисного окисления липидов у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST с помощью комбинированного лечения ремаксолом с цитофлавином.

Материалы и методы исследований. В исследование были включены 122 больных (97 мужчин и 25 женщин) в возрасте 50–75 лет (78,0% приходилось на больных 55 и 60 лет, средний возраст составил $58,3 \pm 8,1$ лет). У всех пациентов был диагностирован острый инфаркт миокарда левого желудочка с подъемом сегмента ST (переднераспространенный – 48,4%, задней стенки левого желудочка – 36,1%, заднебоковой стенки левого желудочка –

15,5%). Все пациенты поступали в кардиологическое отделение РКБ Владикавказа в первые 24 часа от начала развития заболевания.

В зависимости от особенностей лечения больные были разделены на две группы: первая – пациенты со стандартным вариантом лечения, проводимым в соответствии с национальными рекомендациями (58 больных); вторая – пациенты, в отношении которых помимо стандартного лечения применялась предложенная нами методика лечения (64 пациента). Каждая группа дополнительно, в зависимости от класса тяжести острой сердечно-сосудистой недостаточности по классификации Т. Killip, разделена на две подгруппы. Больные первой группы были разделены на подгруппы «А» (n=28) и «В» (n=29), а второй – на «С» (n=29) и «Д» (n=35). Больные «А» и «С» подгрупп были с умеренной сердечной недостаточностью и среднетяжелым застоем в легких (II класс), а пациенты «В» и «Д» подгрупп были с выраженной сердечной недостаточностью и тяжелым отеком легких (III класс). В исследования не брались больные I и IV классов, как не имеющие клинических признаков сердечной недостаточности, так и находящиеся в кардиогенном шоке. По возрастному и количественному составу группы и подгруппы были сравнимы, достоверных отличий между ними не было.

Проведение интенсивной терапии: всем больным в первые 2–3 часа с момента клинических проявлений острого инфаркта миокарда внутривенно однократно вводилась тенектеплаза в дозе 0,5–0,7 мг/кг.

Исследование больных состояло из двух этапов. Первый этап – одномоментное когортное (исследование группы лиц, объединенных каким-либо общим признаком и наблюдаемых в течение определенного периода времени) исследование, включавшее детальный сбор клинико-anamnestических данных, физическое и лабораторно-инструментальное обследование, изучение медицинской документации больных с острым инфарктом миокарда. Второй этап – наблюдение за пациентами с проведением стандартных обследований и изучением центральной гемодинамики, а также с определением параметров перекисного окисления липидов и состояния антиоксидантной системы.

Все больные получали лечение в соответствии с национальными клиническими рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов: антитромбоцитарная терапия, антикоагулянты, нитроглицерин и нитраты, бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, статины и блокаторы рецепторов альдостерона.

Пациенты второй группы (оригинальный вариант лечения) в течение 5 дней дополнительно к стандартной схеме получали метаболическую кардиопротекторную терапию по следующей схеме: на момент поступления в стационар – 10,0 мл цитофлавина с 200 мл 5,0%-ной глюкозы в/в; в палатах интенсивной терапии – после тромболитической

терапии медленно в/в 400,0 мл ремаксол (под контролем артериального давления и диуреза), спустя 6–8 часов еще раз такой же объем в/в капельно цитофлавина, но при этом глюкозы в два раза меньше.

Решение о применении в комбинированном лечении больных с острым инфарктом миокарда препарата «Ремаксол», созданного научно-технологической фармацевтической фирмой «Полисан» и включенного в Государственный реестр лекарственных средств от 02.06.2010, было обусловлено полимодальностью его действия с высокой биодоступностью, универсальными эффектами мембраностабилизации, способностью снижать активность окислительного стресса и нормализовать метаболизм в тканях (как уникальный комбинированный цитопротектор), а также его составом, включающим четыре активных компонента – метионин, янтарную кислоту, инозин и никотинамид [10].

Использование другого препарата – «Цитофлавин», в состав которого входят инозин, никотинамид, рибофлавин и янтарная кислота, было обусловлено его противогипоксическим, мембранопротекторным и энергизирующим действием [11]. По данным литературы, наиболее рациональной следует считать комбинацию цитофлавина с препаратами, усиливающими скорость гликолиза, гиперполяризацию клеточных мембран с повышением содержания калия в клетках, повышающими уровень интерферона, с блокаторами активности фосфолипаз [12, 13]. Препарат также успешно используется в практической медицине, особенно в до- и послеоперационном периоде для улучшения долговременной и оперативной памяти и нейрофизиологических параметров когнитивных потенциалов [14]. Одним из положительных свойств цитофлавина является его способность уже в течение первых суток после назначения проявлять свои свойства.

О показателях перекисного окисления липидов судили по содержанию в плазме крови первичных продуктов перекисаации – гидроперекисей и вторичных – малонового диальдегида в эритроцитах, а об антиоксидантной системе – по активности каталазы и супероксиддисмутазы в эритроцитах [15]. Исследование этих параметров показателей проводили до тромболитической терапии, а затем через 6 часов, 24 и 72 часа.

Полученные результаты статистически обрабатывались с помощью программ Microsoft Office Excel 2010 и Statistica 9.0, а для определения значимости статистических различий количественных показателей в подгруппах больных применялись непараметрический U-критерий Манна–Уитни и непараметрический критерий Вилкоксона.

Результаты исследования и их обсуждение. Проведенные исследования показали, что у больных, получавших дополнительно к стандартному лечению предложенный нами вариант интенсивной тромболитической и метаболической терапии, показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты начали меняться уже через 6 часов, а у

больных, находящихся на стандартном лечении, достоверных изменений не было и через 24 часа, и лишь спустя трое суток по некоторым показателям они появились.

Так, содержание гидроперекисей у пациентов в подгруппе «А» оставалось неизменным в течение трех суток (таблица), а в подгруппе «В», где были больные с III классом сердечной недостаточности, через 72 часа после тромболитической терапии их уровень снизился до $19,30 \pm 1,75$ мкмоль/л, что по сравнению с исходным состоянием, равным $29,23 \pm 3,14$ мкмоль/л, было на 34,0% меньше и имело статистически значимое отличие ($p < 0,01$). При этом стоит отметить, что у больных II класса к концу третьих суток содержание гидроперекисей было даже меньше ($17,72 \pm 1,62$ мкмоль/л), но оно снизилось на 21,5% и не имело достоверного отличия от исходного уровня у этой подгруппы больных ($22,56 \pm 2,97$ мкмоль/л). То, что достоверное снижение содержания гидроперекисей произошло у более тяжелых больных, в принципе логично, так как состояние у них значительно хуже и пероксидация липидов как показатель общей тяжести у них должна быть более повышенной, что мы и наблюдали.

Перекисное окисление липидов и антиоксидантная защита у больных острым инфарктом миокарда при стандартном и оригинальном вариантах интенсивной терапии ($M \pm m$)

Показатели	Подгруппы	До ТЛТ	Через 6 часов после ТЛТ	Через 24 часа после ТЛТ	Через 72 часа после ТЛТ
Гидроперекиси (мкмоль/л)	А (II)	$22,56 \pm 2,97$	$18,34 \pm 2,01$	$20,35 \pm 2,83$	$17,72 \pm 1,62$
	В (III)	$29,23 \pm 3,14$	$25,40 \pm 1,72$	$27,40 \pm 1,83$	$19,30 \pm 1,75$ *
	С (II)	$20,48 \pm 3,01$	$12,63 \pm 2,08$ *	$13,62 \pm 2,11$	$13,07 \pm 1,98$ *
	Д (III)	$28,64 \pm 3,42$	$16,73 \pm 2,14$ *#	$17,42 \pm 2,34$ *#	$14,25 \pm 2,13$ *
Малоновый диальдегид (мкмоль/л)	А	$41,69 \pm 4,52$	$40,20 \pm 3,13$	$38,40 \pm 1,54$	$28,50 \pm 1,64$ *
	В	$47,50 \pm 4,83$	$45,70 \pm 3,98$	$41,50 \pm 1,67$	$31,70 \pm 2,03$ *
	С	$42,30 \pm 3,82$	$24,50 \pm 3,21$ *#	$20,30 \pm 2,12$ *#	$19,50 \pm 2,45$ *#
	Д	$48,60 \pm 3,45$	$26,20 \pm 3,42$ *#	$21,40 \pm 2,17$ *#	$20,50 \pm 2,13$ *#
Каталаза (нмоль H ₂ O ₂ /мл)	А	$15,34 \pm 1,31$	$16,85 \pm 1,46$	$15,52 \pm 0,13$	$16,05 \pm 0,12$
	В	$13,90 \pm 1,87$	$14,90 \pm 1,23$	$13,40 \pm 0,12$	$15,40 \pm 0,13$
	С	$14,80 \pm 1,43$	$16,30 \pm 1,35$	$18,24 \pm 0,95$ *#	$17,08 \pm 1,18$
	Д	$12,80 \pm 1,54$	$14,20 \pm 0,97$	$17,12 \pm 0,71$ *#	$16,92 \pm 1,21$ *
Супероксид дисмутаза (ед/мг Hb)	А	$2,36 \pm 0,07$	$3,09 \pm 0,08$ *	$2,56 \pm 0,29$	$3,18 \pm 0,06$ *
	В	$2,57 \pm 0,11$	$2,87 \pm 0,07$ *	$2,68 \pm 0,22$	$2,99 \pm 0,09$ *
	С	$2,38 \pm 0,08$	$3,34 \pm 0,08$ *#	$3,45 \pm 0,02$ *#	$3,50 \pm 0,02$ *#

	Д	2,49±0,09	3,28±0,05 *#	3,23±0,02 *#	3,47±0,07 #
* p<0,05 – по критерию Вилкоксона по сравнению до тромболитической терапии (ТЛТ). # p<0,05 – по U-критерию Манна–Уитни по сравнению между подгруппами А и С, В и Д.					

У больных с интенсивной терапией содержание гидроперекисей статистически значимо отличалось на всем протяжении исследований (таблица). Причем и в этом случае снижение у больных с III классом сердечной недостаточности было больше (на 50,3%), чем со II классом (на 36,2%). Следовательно, сопоставляя процентные изменения, можно отметить, что добавление в стандартную терапию ремаксола и цитофлавина в большей степени способствовало снижению содержания гидроперекисей в плазме крови больных с острым инфарктом миокарда.

Изменение содержания малонового диальдегида во многом повторяло динамику изменений гидроперекисей. В обеих подгруппах больных со стандартным лечением статистически достоверное снижение произошло через 72 часа – на 31,7% в подгруппе «А» и на 33,3% в подгруппе «В», в то время как у больных с дополнительным лечением отличия в обеих подгруппах были уже через 6 часов и оставались спустя сутки и трое, причем степень снижения содержания малонового диальдегида от исходного уровня была значительнее – на 54,0% и 57,8%. Необходимо также отметить, что при сравнении данных между подгруппами «А» с «С», «В» с «Д» выявляется достоверное отличие в том, что содержание малонового диальдегида меньше независимо от класса сердечной недостаточности в подгруппах, где больные получали ремаксол и цитофлавин (таблица).

Состояние антиоксидантной системы, о которой у наших больных мы судили по активности каталазы и супероксиддисмутазы, выглядело следующим образом. Активность каталазы, являющейся одним из основных ферментов разрушения активных форм кислорода и катализирующей реакцию разложения перекиси водорода на воду и молекулярный кислород, у больных подгрупп «А» и «В» за трое суток лишь только незначительно возросла (таблица), а в подгруппах «С» и «Д» ее повышение имело статистически значимое отличие от исходных состояний, особенно у пациентов III класса, у которых она была более стойкой, сохранившейся повышенной через 24 и 72 часа после начала предложенной нами интенсивной терапии (таблица).

В отношении активности супероксиддисмутазы, препятствующей превращению супероксидного анион-радикала в высокотоксичный гидроксильный радикал, изменения были более стойкими. Активность фермента спустя 72 часа после начала лечения повысилась и у больных, получавших стандартное лечение (таблица), а у тех, кто получал еще ремаксол и цитофлавин, положительные изменения супероксиддисмутазы отмечались на

всем протяжении наших исследований начиная с 6 часов. При этом следует отметить, что статистически значимые отличия были не только по сравнению с исходным состоянием, но и при сопоставлении с подгруппами «А» и «В» (таблица).

Сравнивая полученные результаты и отвечая на вопрос, что в большей степени во время лечения у больных менялось – ослабление перекисидации липидов или активация ферментативного противодействия этому процессу (хотя, конечно, обе эти системы взаимосвязаны и идут параллельно, но в условиях патологии может усиливаться одно), можно однозначно ответить, что проводимое лечение в большей степени ослабляло перекисное окисление липидов, особенно у больных, получавших ремаксол и цитофлавин, и это можно будет рекомендовать к использованию при лечении больных с острым инфарктом миокарда, у которых с нарушением метаболизма развивается окислительный стресс, выраженность которого зависит от степени ишемического повреждения миокарда.

Заключение. Добавление на разных этапах лечения к стандартной терапии больных острым инфарктом миокарда ремаксола и цитофлавина способствует ослаблению перекисидации липидов и усиливает антиоксидантную защиту, что, очевидно, может быть связано как с прямым действием данных препаратов на эти процессы, так и с вероятностью более динамичного восстановления перфузии в ишемизированном участке миокарда, что будет способствовать нормализации структурно-функционального состояния мембран кардиомиоцитов.

Список литературы

1. Кардиология. Национальное руководство / Под. ред. Ю.Н. Беленкова, Р.Г. Оганова М.: Геотар-Медиа, 2012. 848 с.
2. Бовтюшко П.В., Гришаев С.Л., Филиппов А.Е., Обрезан А.Г. Маркеры субклинического атеросклероза в оценке десятилетнего риска развития сердечно-сосудистых событий. // КардиоСоматика. 2015. № 4. С.12-16.
3. Амагыров, В.П. Коррекция гипоксии и некоторых метаболических нарушений в интенсивной терапии острого инфаркта миокарда: автореф... дис. канд. мед. наук. Санкт Петербург, 2009. 20 с.
4. Лазукин А.Н., Холопов М.А., Рогова Н.Н., Рогов К.Н., Козлова К.Н., Кошелькова Е.В., Магомедов У.Т., Багликов А.Н., Дмитриева Л.В., Андриянова В.К., Толмачев А.П., Шамалов Н.А. Проведение организационных мероприятий при внедрении метода реперфузионной терапии у пациентов с ишемическим инсультом. // Эффективная фармакотерапия. 2016. №35. С.4-12.

5. Лямина Н.П., Котельникова Е.В., Карпова Э.С., Бизяева Е.А., Лямина С.В. Адаптация к гипоксии и ишемическое preconditionирование: патофизиологические и клинические аспекты кардиопротекции у больных с коронарной патологией // Кардиосоматика. 2015. № 3. С.27-32.
6. Massaad A., Klann E. Reactive Oxygen Species in the Regulation of Synaptic Plasticity and Memory Synthesis // Antioxidants & Redox Signaling. 2010. Vol. 14. № 10. P.2013-2054. DOI: 10.1089/ars.2010.3208.
7. Горюнов И.А., Джиоев И.Г. Особенности состояния перекисного окисления липидов и антиоксидантной активности при респираторном дистресс-синдроме у новорожденных // Вестник МАНЭБ. 2009. Том 14. № 5. С.208-211.
8. Газарян, Г.А., Захаров И.В., Голиков А.П. Ранние и отсроченные чрезкожные коронарные вмешательства в остром периоде инфаркта миокарда // Кардиология. 2011. № 11. С.10-15.
9. Jaarsma D., Haasdijka E.D., Grashorna J.A.C., Wimvan R.H., Hein D., Verspagetb W., London J., Holstegea J.C. Human Cu/Zn Superoxide Dismutase (SOD1) Overexpression in Mice Causes Mitochondrial Vacuolization, Axonal Degeneration, and Premature Motoneuron Death and Accelerates Motoneuron Disease in Mice Expressing a Familial Amyotrophic Lateral Sclerosis Mutant SOD1. Neurobiology of Disease. 2000. Vol. 7, Is. 6. P.623-643. DOI: 10.1006/nbdi.2000.0299.
10. Сологуб Т.В., Горячева Л.Г., Суханов Д.С., Романцов М.С., Антонова Т.В., Яковлев А.А., Радченко В.Г., Шульдяков А.А., Речник В.Н., Суздальцев А.А., Есауленко Е.В., Максимов С.Л., Баранова И.П. Гепатопротективная активность ремаксола при хронических поражениях печени (материалы многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования) // Клиническая медицина. 2010. № 1. С.1-4.
11. Кардаш О.Ф., Шестакова Л.Г., Крачак Д.И., Черноокий О.Г., Засецкий А.Е., Островский Ю.П. Влияние цитофлавина на восстановление когнитивных функций после операции на сердце в условиях искусственного кровообращения // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011. № 7. С.76-79
12. Хапий И.Х., Прокошев П.В., Лопатин А.Ф., Хисматулин Д.А. Оценка эффективности препарата Цитофлавин у больных в онкогинекологии в раннем послеоперационном периоде и у родильниц в эклампсической коме // Эффективная фармакотерапия. Анестезиология и реаниматология. 2010. № 1. С.18-23
13. Антонов А.Г., Буркова А.С., Им В.И., Рогаткин С.О. Эффективность применения цитофлавина в интенсивной терапии недоношенных новорожденных с церебральной ишемией // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2010. Том 55, № 1. С. 26-32.

14. Суслина З.А., Бокерия Л.А., Пирадов М.А., Малашенков А.И., Ахмаджонува Н.А., Федин П.А., Родионова Ю.В., Реброва О.Ю., Кротенкова М.В., Лагутин А.В., Клочков А.С. Цитофлавин как средство профилактики поражений мозга в кардиохирургии // Профилактическая и клиническая медицина. 2010. № 1. С.69-74.
15. Справочник по лабораторным методам исследования / под ред. Л.А. Даниловой. СПб.: Питер, 2003. 736 с.