

## ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА, ОСЛОЖНЕННЫМ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ КРОВООБРАЩЕНИЯ

В. М. Женило<sup>1</sup>, А. З. Авсарагова<sup>2</sup>, З. Т. Астахова<sup>2</sup>

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности включения препарата ремаксол в схему терапии больных инфарктом миокарда на фоне острой сердечной недостаточности II – III стадии. Проведен анализ клинико-лабораторных данных 126 пациентов с впервые установленным диагнозом острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST на фоне острой сердечной недостаточности II – III стадии. В зависимости от схем терапии пациенты были разделены на 2 группы: первая (контрольная) – 60 пациентов, получивших традиционную терапию, вторая (основная) – 66 пациентов, в схему лечения которых после тромболитической терапии вводился ремаксол внутривенно однократно, 400 мл со скоростью 3 – 4 мл/мин под контролем центрального венозного давления, артериального давления и диуреза. Курс составлял 3 – 5 дней в зависимости от тяжести состояния. Выявлена высокая эффективность схемы лечения пациентов с острым инфарктом миокарда и острой сердечной недостаточностью II – III стадии, включающей ремаксол. Схема характеризовалась более быстрой, по сравнению с традиционной терапией, стабилизацией нарушенной системной гемодинамики и восстановлением ослабленной сократительной способности миокарда, уменьшением риска развития нарушений ритма работы сердца и купированием гипергомоцистеинемии, что, в свою очередь, снижает риск развития осложнений в виде тромбозов и тромбоэмболии.

**Ключевые слова:** острый инфаркт миокарда; тромболитическая терапия; метаболическое лечение; ремаксол.

### ВВЕДЕНИЕ

Проблема инфаркта миокарда как проявления ишемической болезни сердца остается одной из приоритетных в медицине, так как развивающиеся нарушения кровообращения играют решающее значение в течении заболевания, в ближайшем и отдаленном прогнозе для жизни пациента [4, 5].

В патогенезе острого инфаркта миокарда важную роль играет полное или частичное прекращение кровоснабжения в результате острой окклюзии коронарной артерии, после чего, спустя 30 – 50 мин развиваются грубые изменения кардиомиоцитов, проявляющиеся набуханием митохондрий, деструкцией саркоплазматического ретикулума и уменьшением депо гликогена. На этом фоне отмечается резкое уменьшение окислительного фосфорилирования и одновременное накопление в мышце продуктов аэробного гликолиза – лактата, что и определяет необходимость поиска способов быстрого и эффективного восстановления кровотока в коронарной артерии с целью прекращения коагуляционного некротического процесса и миолиза в сердечной мышце [6 – 8].

При этом на фоне проводимой тромболитической терапии может происходить микроэмболизация периферического сосудистого русла фрагментами разрушенного тромба и содержимым бляшки, что, вместе с локальными спастическими реакциями мелких сосудов, создает предпосылки к нарушению микроциркуляции вплоть до образования множественных мелких некрозов миокарда [1, 9 – 11]. Медикаментозная терапия при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST призвана решить главную задачу – уменьшение потребности миокарда в кислороде или увеличение его доставки посредством вазодилатации.

В настоящее время все большее внимание уделяется роли гомоцистеина (аминокислоты, образующейся внутриклеточно из метионина в результате ферментативного переноса сульфатной группы или реметилирования в присутствии витаминов группы В<sub>6</sub>, В<sub>9</sub> и В<sub>12</sub>) в увеличении риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, так как гипергомоцистеинемия встречается более чем у 60 % больных ишемической болезнью сердца [3, 12, 13]. Повышение содержания гомоцистеина в крови, обусловленное различными факторами, в том числе и врожденной ферментативной недостаточностью, вызывает повреждение и дисфункцию эндотелия сосудов, увеличение пролиферации и активности гладкомышечных клеток с последующей вазоконстрикцией, а стимулирование тромбообразования, вследствие активации свертывающей системы крови и агрегации тромбоцитов, ухудшает проходи-

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Россия, 344022, Ростов-на Дону, пер. Нахичеванский, 2; e-mail: vjenilo@rambler.ru

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» МЗ РФ, Россия, Республика Северная Осетия 362019, Владикавказ, ул. Пушкинская, 40.

мость сосудов. Способность гомоцистеинемии усиливать окислительный стресс дополняет негативную картину повреждения сосудов.

В связи с этим актуальной является разработка схем метаболической терапии, способной уменьшить потребление кислорода и значительно улучшить эффективность утилизации его миокардом в условиях ишемии, в частности – включение в схемы терапии препарата ремаксол (ООО “НТФФ “ПОЛИСАН”, Санкт-Петербург), сбалансированного инфузионного раствора, активными компонентами которого являются янтарная кислота, N-метилглуксамин, рибоксин, метионин и никотинамид. Имеются сообщения об эффективном применении ремаксола в токсикологии, при острой печеночной недостаточности, онкологических заболеваниях и полиорганной недостаточности [3], в то же время информации о его применении при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST и острой сердечной недостаточностью в доступной научной литературе обнаружить не удалось.

Цель исследования – изучение эффективности включения ремаксола в схемы терапии больных инфарктом миокарда на фоне острой сердечной недостаточности II – III стадии.

## МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен анализ лечения 126 пациентов в возрасте 50 – 70 лет с впервые установленным диагнозом острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST, осложненным острой сердечной недостаточностью II – III стадии (по классификации Killip, 1967), находившихся на лечении в кардиологическом отделении РКБ г. Владикавказа. Все пациенты поступали в первые 24 ч от начала развития заболевания, а спустя 2 – 3 ч после поступления, в течение которых они проходили лабораторные и электрокардиографические исследования, им начинали проводить тромболитическую терапию.

В зависимости от схем терапии пациенты были разделены на 2 группы: первая (контрольная) – 60 пациентов, получивших стандартный вариант лечения, согласно методическим рекомендациям МЗ РФ (2013) [2], вторая (основная) – 66 пациентов, получившие после тромболитической терапии (тенектеплаза внутривенно в дозе 0,5 – 0,7 мг/кг в течение 5 – 10 с) – ремаксол внутривенно однократно, 400 мл со скоростью 3 – 4 мл/мин под контролем центрального венозного давления, артериального давления и диуреза. Курс – 3 – 5 дней в зависимости от тяжести состояния.

Пациенты в группах были сопоставимы по полу, возрасту и диагнозу. Из сопутствующих заболеваний был выявлен: сахарный диабет – у 52 (41,2 %) пациентов, гипертоническая болезнь – у 45 (35,7 %) пациентов, ожирение II – III стадии – у 42 (33,3 %) больных, хронические заболевания легких – у 22 (17,4 %) больных и печени – у 20 (15,8 %) пациентов и хронический алкоголизм – у 12 (9,5 %) больных.

Исследование гемодинамики проводили на аппарате “Диамант-М” (Россия), позволяющем регистрировать импедансную кардиограмму в динамике: перед проведением тромболитической и метаболической интенсивной терапии; через 30 и 60 мин, и через 3 ч после проведения тромболитической и цитопротекторной интенсивной терапии. Изучение показателей сократимости левого желудочка – конечно-диастолический объем (КДО), конечно-систолический объем (КСО) и фракция выброса оценивались методом эхокардиоскопии в M-режиме (Алоса 1700, Япония) в первые сутки заболевания, на 7 – 10 сут и накануне выписки из стационара.

Суммарное содержание гомоцистеина в сыворотке крови определяли у 58 пациентов со II (29 пациентов) и III (29 пациентов) стадией острой сердечной недостаточности. Из них пациенты контрольной группы (27 больных) получили традиционную схему терапии, а основной группы (31 больной) – получили в схеме лечения ремаксол.

Концентрацию гомоцистеина определяли высокочувствительным (до 1 мкмоль/л) методом хемиллюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах (ХИАМ) до лечения, через 1 ч после интенсивной терапии, через 24 ч и на 7 сут. Для количественной оценки концентрации гомоцистеина мы использовали критерии, разработанные в работах [14, 15], 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 для женщин 4,44 – 13,56 мкмоль/л, то есть гендерные отличия не столь выражены, результаты группы сравнения, в которую входили здоровые лица примерно такого же возраста, как и больные, мы объединили, получив среднестатистическое значение  $(9,43 \pm 1,25)$  мкмоль/л.

Полученные данные исследований обработаны методом вариационной статистики с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel и Statistica 6.0. Степень достоверности отличий оценивали по *t*-критерию Стьюдента.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ данных в динамике наблюдения (табл. 1) у пациентов с острым инфарктом миокарда выявил более частое (22 случая – 36,6 %) нарушение ритма сердца при проведении лечения по классической схеме, чем у пациентов, получивших ремаксол – 10 случаев (15,5 %). Большинство (20 случаев) аритмий было выявлено через 60 мин от начала интенсивной терапии, причем в основной группе у 8 (12,2 %) больных, в то время как в контрольной – у 12 (20 %) пациентов.

Таблица 1. Варианты нарушений ритма сердца у пациентов в зависимости от схемы терапии

Вид нарушения ритма сердца	Группа	После проведения интенсивной терапии			Всего абс. (%)
		через 30 мин	через 60 мин	через 3 ч	
Желудочковая экстрасистолия	I (n = 60)	2	5	2	9
	II (n = 66)	–	3	–	3
Ускоренный идиовентрикулярный ритм	I (n = 60)	2	3	1	6
	II (n = 66)	–	2	1	3
Синусовая брадикардия	I (n = 60)	2	3	–	5
	II (n = 66)	1	2	–	3
Фибрилляция желудочков	I (n = 60)	1	1	–	2
	II (n = 66)	–	1	1	1
Всего	I (n = 60)	7	12	3	22 (36,6)
	II (n = 66)	1	8	1	10 (15,5)
	126	8	20	4	32

Наиболее часто (12 случаев) регистрировалась желудочковая экстрасистолия, из них 9 (15 %) – у пациентов контрольной группы и 3 (4,5 %) – у пациентов основной группы. Вторым по частоте выявления (9 случаев) было ускорение идиовентрикулярного ритма: в 6 (10 %) и 3 (4,5 %) случаях, соответственно, на третьем месте по частоте регистрации была синусовая брадикардия (8 случаев) – в 5 (8,3 %) и 3 (4,5 %) случаях, соответственно.

Анализ данных сократимости левого желудочка в 1 сут (табл. 2) выявил повышение КДО на 11,5 %, (128,45 ± 4,11) см<sup>3</sup> против (113,6 ± 5,34) см<sup>3</sup> в контрольной группе и только на 6,4 %, (121,4 ± 5,7) см<sup>3</sup> против (113,6 ± 5,34) см<sup>3</sup>, – в основной группе ( $p < 0,05$ ). В дальнейшем, к моменту выписки отмечено разнонаправленное изменение показателей: нарастание показателя у пациентов контрольной группы на 7,5 %, (138,85 ± 5,1) см<sup>3</sup> против (128,45 ± 4,11) см<sup>3</sup>, и снижение на 2,3 %, (118,6 ± 3,83) см<sup>3</sup> против (121,4 ± 5,7) см<sup>3</sup>, – в основной группе ( $p < 0,05$ ). В то же время динамика КСО имела сходные тенденции: в первые сутки выше нормы на 7,9 %, (53,0 ± 3,4) см<sup>3</sup> против (48,8 ± 2,43) см<sup>3</sup>, в основной группе и на 22,0 %, (62,6 ± 3,44) см<sup>3</sup> против (48,8 ± 2,43) см<sup>3</sup>, в кон-

трольной группе. К выписке у пациентов контрольной группы отмечено нарастание показателя на 4,2 %, (65,35 ± 3,89) см<sup>3</sup> против (62,6 ± 3,44) см<sup>3</sup>, а в основной группе – наоборот, снижение на 3,9 %, (50,95 ± 2,23) см<sup>3</sup> против (53,0 ± 3,4) см<sup>3</sup>,  $p < 0,05$ .

Показатель фракции выброса левого желудочка в первые сутки оказался снижен у пациентов основной группы на 7,4 %, (53,4 ± 3,24) % против (57,7 ± 2,16) %, в контрольной группе – на 11,7 %, (50,95 ± 2,39) % против (57,7 ± 2,16) %. К выписке у пациентов основной группы зарегистрировано повышение показателя на 10,8 % с (53,4 ± 3,24) % до (59,85 ± 2,75) %, в то время как в контрольной группе повышение было незначительным – на 1,06 % с (50,95 ± 2,39) % до (51,5 ± 2,1) %.

Анализ динамики изменений уровня гомоцистеина (табл. 3) у больных острым инфарктом миокарда с острой сердечной недостаточностью (ОСН) выявил его существенное повышение до начала терапии у всех пациентов, более выраженное – у больных III стадией ОСН: на 66,9 %, (28,52 ± 1,34) мкмоль/л против (9,43 ± 1,25) мкмоль/л, – в контрольной группе и на 65,8 %, (27,64 ± 1,24) мкмоль/л против (9,43 ± 1,25) мкмоль/л, – в основной группе ( $p < 0,001$ ), в то время

Таблица 2. Динамика деятельности сердечно-сосудистой системы у пациентов ( $M \pm m$ )

Исследуемый показатель (норма)	Референсное значение	Группа	Срок исследования		
			в 1 сут	7 – 10 сут	при выписке
КДО левого желудочка, см <sup>3</sup>	113,6 ± 5,34	I (n = 60)	128,45 ± 4,11*	132,85 ± 5,2	138,85 ± 5,1**
		II (n = 66)	121,4 ± 5,7	123,4 ± 4,8	118,6 ± 3,83**
КСО левого желудочка, см <sup>3</sup>	48,8 ± 2,43	I (n = 60)	62,6 ± 3,44	63,75 ± 3,63	65,35 ± 3,89**
		II (n = 66)	53,0 ± 3,4	51,5 ± 2,54	50,95 ± 2,23**
Фракция выброса левого желудочка, %	57,7 ± 2,16	I (n = 60)	50,95 ± 2,39*	53,5 ± 2,5	51,5 ± 2,1
		II (n = 66)	53,4 ± 3,24*	59,05 ± 2,6	59,85 ± 2,75**

Достоверные ( $p \leq 0,05$ ) различия по сравнению с нормой (\*) и при выписке (\*\*)

Таблица 3. Динамика уровня гомоцистеина (мкмоль/л) в крови пациентов в зависимости от схемы терапии ( $M \pm m$ )

Группа и подгруппа		До терапии	После тромболитической терапии			Референсное значение
			через 1 ч	через 24 ч	через 7 дней	
I	II стадия ( $n = 13$ )	12,75 ± 1,24	17,49 ± 1,08*	15,01 ± 1,12*	13,51 ± 1,16**	9,43 ± 1,25
	III стадия ( $n = 14$ )	28,52 ± 1,34*	30,55 ± 1,82*	29,5 ± 1,47	25,3 ± 1,52*	
II	II стадия ( $n = 16$ )	13,07 ± 1,45	16,51 ± 1,13*	13,21 ± 1,26**	10,64 ± 1,13**	
	III стадия ( $n = 15$ )	27,64 ± 1,24*	29,34 ± 1,52*	26,13 ± 1,45*	12,54 ± 1,73	

\*  $p < 0,001$ , \*\*  $p < 0,05$ .

как у пациентов со II стадией ОСН эти показатели составили 26 % до (12,75 ± 1,24) мкмоль/л – в контрольной и 27,8 % до (13,07 ± 1,45) мкмоль/л – в основной группе, соответственно ( $p < 0,001$ ).

В динамике наблюдения отмечено нарастание уровня гомоцистеина, более выраженное у пациентов с III стадией острой сердечной недостаточности и с максимальными значениями через 1 ч после проведения тромболитической терапии при обеих схемах лечения, однако дальнейшая динамика носила более положительный характер у пациентов, получавших ремаксол.

Так, у пациентов с острым инфарктом миокарда и III стадией ОСН максимальное нарастание уровня гомоцистеина отмечено через 1 ч после терапии и достигало (30,55 ± 1,82) мкмоль/л, что было на 69 % выше референсных значений, и на 67,8 % (29,34 ± 1,52) мкмоль/л – в основной группе ( $p < 0,001$ ). Через 1 сут зарегистрировано снижение показателей на 3,4 %, (29,5 ± 1,47) мкмоль/л против (30,55 ± 1,82) мкмоль/л в контрольной группе, и на 10,2 %, (26,13 ± 1,45) мкмоль/л против (29,34 ± 1,52) мкмоль/л – в основной группе ( $p < 0,001$ ). Через неделю после проведенного лечения уровень гомоцистеина снизился относительно максимальных значений еще на 17,2 % до (25,3 ± 1,52) мкмоль/л в контрольной и на 57,4 % до (12,54 ± 1,73) мкмоль/л – в основной группе.

У пациентов с острым инфарктом миокарда и ОСН II стадии динамика уровня гомоцистеина носила сходный характер, хотя повышение показателя было менее выражено: в контрольной группе через 1 ч после терапии составил (17,49 ± 1,08) мкмоль/л (на 46,1 %), через 24 ч снизился на 14,1 % до (15,01 ± 1,12) мкмоль/л, через неделю – еще на 9,9 % до (13,51 ± 1,16) мкмоль/л, – что на 30,2 % выше референсного значения. У пациентов основной группы динамика была более выражена: через 1 ч повышение на 20,8 % до (16,51 ± 1,13) мкмоль/л, через 24 ч – снижение на 19,9 % до (13,21 ± 1,26) мкмоль/л и через неделю после проведенного лечения – еще на 19,4 % до (10,64 ± 1,13) мкмоль/л, что, в свою очередь, было на 11,4 % выше референсного значения ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, выявленная динамика уровня гомоцистеина свидетельствует о большей эффективности схемы лечения, включающей ремаксол, что проявляется

ся в более быстром купировании гипергомоцистеинемии и, как следствие, – уменьшении риска развития тромбоэмболии и других осложнений.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявлена высокая эффективность схемы лечения пациентов с острым инфарктом миокарда и острой сердечной недостаточностью II – III стадии, включающей ремаксол. Она характеризовалась более быстрой, по сравнению с традиционной терапией, стабилизацией нарушенной системной гемодинамики и восстановлением ослабленной сократительной способности миокарда, уменьшением риска развития нарушений ритма сердца и купированием гипергомоцистеинемии, что, в свою очередь, снижает риск развития осложнений в виде тромбозов и тромбоэмболии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. С. С. Алтарев, О. Л. Барабаш, С. А. Помешкина и др., *Кардиология*, № 6, 4 – 9 (2012).
2. *Диагностика и лечение острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы*, Российские рекомендации МЗ РФ, Москва (2013).
3. В. А. Заплутанов, А. Л. Коваленко, Т. Ю. Дельвиг-Каменская и др., *Ремаксол: эксперимент и клиника*, Санкт-Петербург (2014).
4. А. П. Маслов, А. Т. Тепляков, А. В. Кузнецова, *Сиб. мед. ж.*, № 4, 18 – 24 (2009).
5. Р. Г. Оганов, Г. В. Погосова, *Кардиология*, № 12, 4 – 9 (2007).
6. Т. М. Попонина, Ю. С. Попонин, А. Г. Васильев, *Рос. кардиол. ж.*, № 5, 7 – 9 (2010).
7. М. А. Саидова, *Кардиология*, 45(9), 47 – 54 (2005).
8. В. Б. Симоненко, А. П. Голиков, А. А. Спасский, *Рос. кардиол. ж.*, № 5, 7 – 11 (2010).
9. А. А. Спасский, *Фарматека*, № 3, 95 – 100 (2010).
10. А. И. Шайдулина, *Казанский мед. ж.*, 91(4), 476 – 479 (2010).
11. Н. В. Фурман, Я. П. Довгалецкий, И. Н. Щетинкина, *Кардиология*, 49(11), 89 – 92 (2009).
12. J. R. Faria-Neto, A. C. Chagas, S. P. Bydlowski, et al., *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 39(4), 455 – 463 (2006).
13. M. B. Kazemi, K. Eshraghian, G. P. Omrani, et al., *Homocysteine level and coronary artery disease*, *Angiology*, 57(1), 9 – 14 (2006).
14. C. Warren, *Prog Cardiovasc. Nurs.*, 17, 35 – 41 (2002).
15. H. Refsum, A. D. Smith, *N. Engl. Med.*, 355, 207 (2006).

## IMPROVING THE EFFICACY OF THERAPY FOR PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION COMPLICATED BY CIRCULATORY FAILURE

V. M. Zhenilo<sup>1</sup>, A. Z. Avsaragova<sup>2</sup>, and Z. T. Astakhova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Rostov State Medical University, Nakhichevanskii per. 29, Rostov-on-Don, 344022 Russia.

<sup>2</sup> North Ossetian State Medical Academy, ul. Pushkinskaya 40 Vladikavkaz, Republic North Ossetia – Alania, 362019 Russia.

The effectiveness of drug remaxol inclusion in the scheme of treatment of patients with myocardial infarction on the background of degree II – III acute cardiac insufficiency was evaluated by the analysis of clinical and laboratory data of 126 patients with newly diagnosed acute myocardial infarction including ST-segment elevation on the background of acute cardiac insufficiency. Depending on the regimen, patients were divided into two groups. The first (control) group included 60 patients who received conventional thrombolytic therapy; the second (main) group included 66 patients which, after thrombolytic therapy, received remaxol (single daily intravenous administration, 400 mL at 3 – 4 mL/min rate) with controlled central venous pressure, arterial pressure, and diuresis. The course lasted for 3 – 5 days, depending on the severity of condition. A high efficiency of the treatment regimen including remaxol was established as characterized by more rapid (in comparison to conventional therapy) stabilization of disturbed systemic hemodynamics and recovery of weakened myocardial contractility, decreased risk of cardiac arrhythmias, and relieved hyperhomocysteinemia that, in turn, reduced the risk of complications such as thrombosis and thromboembolism.

---

**Keywords:** acute myocardial infarction; thrombolytic therapy; metabolic treatment; remaxol.