

## ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ГИПОКСИИ И СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА, ОСЛОЖНЕННОГО ОСТРОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Г. А. Ливанов, В. П. Амагыров, Б. В. Батоцыренов, А. Н. Лодягин,  
Х. В. Батоцыренова<sup>1</sup>

На основании исследования 36 больных с острым инфарктом миокарда (ОИМ), осложненным острой сердечной недостаточностью (ОСН) II – IV класса тяжести по Т. Killip, J. Kimball (1967) установлено, что применение перфторана и цитофлавина в терапии ОИМ, осложненного ОСН, приводит к сокращению длительности пребывания больных в стационаре и уменьшению госпитальной летальности. Установлено снижение глубины гипоксии тканей и активности процессов перекисного окисления липидов, улучшение утилизации кислорода и восстановление антиоксидантной системы под действием препаратов.

**Ключевые слова:** острый инфаркт миокарда, острая сердечная недостаточность, перфторан, цитофлавин, антиоксидантная система, утилизация кислорода

### ВВЕДЕНИЕ

В острой фазе острого инфаркта миокарда (ОИМ), осложненного острой сердечной недостаточностью (ОСН), помимо поражений сердечной мышцы, развитие метаболических расстройств во многом определяет течение и исходы заболевания. С одной стороны, глубина метаболических нарушений обусловлена первичным поражением миокарда и связанными с этим расстройствами центральной гемодинамики, гипоксией и реакцией организма на повреждение сердечной мышцы [6, 10], а, с другой — вторичные расстройства метаболизма способны усугублять нарушения сократимости сердца и оказывать влияние на исход заболевания [7, 9]. Это обуславливает целесообразность поиска средств фармакологической коррекции гипоксических и метаболических расстройств для их применения уже на ранних этапах миокардиальной ишемии [1, 5].

Одним из перспективных направлений интенсивной терапии осложненных форм ОИМ наряду с традиционными методами лечения является использование корректора доставки кислорода перфторана и субстратного антигипоксанта цитофлавина.

Таким образом, актуальность обсуждаемой проблемы обусловлена необходимостью совершенствования терапии наиболее тяжелых форм ОИМ, осложненного ОСН.

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании принимало участие 36 больных с диагнозом: крупноочаговый острый инфаркт миокарда, осложненный острой сердечной недостаточностью II – IV класса тяжести по Т. Killip, J. Kimball (1967). I группу составили 20 больных с острым инфарктом миокарда, осложненным острой сердечной недостаточностью, у которых в первые двое суток интенсивной терапии использовали корректор доставки кислорода перфторан и, начиная с третьих суток, корректор тканевого метаболизма цитофлавин. Группу сравнения (II) составили 16 больных, аналогичных по тяжести состояния с группой (I), получавшие стандартную интенсивную терапию. Достоверных отличий по половозрастным характеристикам и тяжести состояния между исследуемой группой и группой сравнения не было.

Все обследованные получали стандартное лечение в соответствии с Российскими рекомендациями Комитета экспертов для ведения больных с ОИМ, основанными на Рекомендациях Европейского кардиологического Общества и Американского колледжа кардиологов — Американского кардиологического Общества [3, 8].

Исследования кислородного баланса проводили на 1, 3, 7 и 14-е сутки нахождения больных в стационаре. Определяли парциальное напряжение  $O_2$  и  $CO_2$  в выдыхаемом воздухе, артериальной и смешанной венозной крови, pH артериальной и смешанной венозной крови. Расчетные параметры кислородного баланса организма получали, используя формулы, приведенные в монографии Г. А. Рябова [4].

В эритроцитах пациентов проводили определение ряда показателей системы глутатиона, как ведущей составляющей системы антиоксидантной защиты и про-

<sup>1</sup> Отдел клинической токсикологии и психореабилитации (руководитель — проф. В. В. Шилов) НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе, Санкт-Петербург, 192242, ул. Будапештская, 3.

Отделение кардиореанимации (зав. — В. Ц. Цыденжапов) МУЗ ГК БСМП им. В. В. Ангапова, Улан-Удэ, 670042, просп. Строителей, 1.

цессов перекисного окисления липидов: концентрация восстановленного глутатиона (ВГ) (G. L. Ellman, 1959) в модификации С. И. Глушкова (1988), малонового диальдегида (МДА) (M. Uchiyama, 1978), глутатионпероксидазы (ГП) (А. Н. Гавриловой, 1996).

Полученные в процессе исследования данные обрабатывали с помощью программной системы Statistica for Windows (версия 5.5).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При исследовании перфторана и цитофлавина в интенсивной терапии ОИМ объединяющими признаками включения в исследуемые репрезентативные группы являлись исходная тяжесть состояния больных и значительное время с момента начала ангинозного приступа, не позволявшее использовать тромболитическую терапию и составившее у больных I группы  $12,3 \pm 2,2$  ч, и в II группе  $11,6 \pm 2,2$  ч.

В II группе рецидив ОИМ возник у 4 больных (25 %), что закончилось летальным исходом у 2 больных на 5-е сутки и у 2 больных на 8-е сутки заболевания. В I группе отмечали 3 летальных исхода (15 %). 2 больных умерли на 1-е сутки исследования на фоне прогрессирующих явлений истинного кардиогенного шока, 1 летальный исход произошел на 3-и сутки ОИМ. Причиной смерти этого больного явился разрыв миокарда.

Общая длительность пребывания больных в отделении интенсивной терапии составила в первой группе  $129,6 \pm 15,2$  против  $178,5 \pm 16,3$  ч во II группе, средний койко-день —  $25,3 \pm 2,2$  и  $31,6 \pm 3,4$  в группах соответственно.

В ходе работы установлено также, что использование перфторана в остром периоде ОИМ приводило к повышению доставки кислорода к тканям за счет увеличения парциального напряжения кислорода в артериальной крови с  $66,8 \pm 3$  до  $81,3 \pm 3,7$  мм рт. ст. Применение препарата сопровождалось улучшением газообменных функций легких, что проявлялось увеличением респираторного индекса с  $262,7 \pm 11,8$  до

$323,5 \pm 13,8$  уже через 1 ч после его использования. Использование цитофлавина с 3-х суток от начала использования перфторана приводило к более быстрой нормализации вторичных метаболических расстройств, связанных с гипоксическими нарушениями.

Начиная с 3-х суток интенсивной терапии, на момент развития вторичных метаболических расстройств при включении в лечение цитофлавина отмечали более благоприятное течение заболевания. Были отмечены антигипоксические эффекты цитофлавина, что подтверждалось более существенным ростом потребления кислорода, коэффициента его использования и утилизации, а также увеличением артериовенозной разницы по кислороду (табл. 1).

Начиная с 7-х суток проведения интенсивной терапии отмечены положительные сдвиги показателей кислородного баланса организма. Не менее важным является влияние цитофлавина на восстановление утилизации кислорода тканями, уже пережившими гипоксию, на восстановление систем антиоксидантной и антиперекисной защиты и уменьшение процессов перекисного окисления липидов, что позволяет защитить ткани от процессов липопероксидации. Однако следует отметить, что по литературным данным эффективность цитофлавина проявляется в условиях адекватной доставки кислорода к тканям [2].

Применение перфторана и цитофлавина при лечении острого инфаркта миокарда позволяло предотвратить снижение содержания восстановленного глутатиона в эритроцитах больных. На 7-е сутки в эритроцитах больных I группы отмечали тенденцию к росту содержания восстановленного глутатиона по сравнению с его уровнем при поступлении. Значения на 7-е и 14-е сутки не отличались от значений группы контроля. Использование цитофлавина на 3-и сутки от начала интенсивной терапии острого инфаркта миокарда приводило к повышению уровня восстановленного глутатиона, глутатионпероксидазы и более выраженному снижению уровня малонового диальдегида (табл. 2).

Таким образом, если в остром периоде инфаркта миокарда на первый план выступает необходимость в

Таблица 1. Динамика изменений показателей кислородного баланса организма у больных с острым инфарктом миокарда в I ( $n = 20$ ) и II группе ( $n = 16$ ),  $M \pm m$

Показатель	Этапы исследования				
	Контроль	До инфузии	3-и сутки	7-е сутки	14-е сутки
VO <sub>2</sub> (I)	148,8 ± 15,8	81,3 ± 5,8 <sup>C</sup>	95,5 ± 6,4 <sup>C</sup>	110,2 ± 9	129,1 ± 6,0 <sup>G</sup>
VO <sub>2</sub> (II)	148,8 ± 15,8	93,3 ± 6,8 <sup>C</sup>	91,7 ± 5,2 <sup>C</sup>	101,2 ± 9	102,1 ± 7,2 <sup>C, G</sup>
KIO <sub>2</sub> (I)	37,8 ± 0,4	22,7 ± 3,8 <sup>C</sup>	25,6 ± 3,9 <sup>C</sup>	28,3 ± 3,7 <sup>C</sup>	32,3 ± 1,3 <sup>C, G</sup>
KIO <sub>2</sub> (II)	37,8 ± 0,4	22,7 ± 0,8 <sup>C</sup>	24,06 ± 0,61 <sup>C</sup>	18,3 ± 1,7 <sup>C, PC</sup>	22,3 ± 1,3 <sup>C, G</sup>
avDO <sub>2</sub> (I)	52,9 ± 3,5	35,7 ± 5,3 <sup>C</sup>	42,4 ± 6,5	45,1 ± 3,3	53,9 ± 4,3
avDO <sub>2</sub> (II)	52,9 ± 3,5	37,7 ± 6,3 <sup>C</sup>	34,4 ± 5,5 <sup>C</sup>	35,2 ± 3,1 <sup>C</sup>	42,9 ± 3,3 <sup>C</sup>
KYO <sub>2</sub> (I)	28,0 ± 2,1	21,1 ± 2,4 <sup>C</sup>	22,4 ± 2,6	27,8 ± 2,7	32,7 ± 3,2
KYO <sub>2</sub> (II)	28,0 ± 2,1	22,1 ± 2,2 <sup>C</sup>	20,4 ± 1,6 <sup>C</sup>	21,8 ± 1,8	24,7 ± 2,2

**Примечание.** Различия значимы по сравнению: <sup>C</sup> — с этапом "Контроль"; <sup>PC</sup> — к предыдущему этапу; <sup>G</sup> — в сравниваемых группах.

Таблица 2. Динамика изменений показателей свободнорадикального окисления в эритроцитах при остром инфаркте миокарда при использовании перфторана и цитофлавина,  $M \pm m$

Показатель		Контроль ( $n = 12$ )	I группа ( $n = 12$ )	II группа ( $n = 11$ )
ВГ	1 сутки	$5,78 \pm 0,36$	$4,09 \pm 0,51^C$	$3,95 \pm 0,41^C$
	7 сутки	$5,78 \pm 0,36$	$5,15 \pm 0,41$	$4,10 \pm 0,50^C$
	14 суток	$5,78 \pm 0,36$	$5,15 \pm 0,52$	$4,21 \pm 0,53$
ГП	1 сутки	$5,14 \pm 0,24$	$4,40 \pm 0,06^C$	$4,01 \pm 0,09^C$
	7 сутки	$5,14 \pm 0,24$	$4,69 \pm 0,42$	$3,95 \pm 0,46^C$
	14 суток	$5,14 \pm 0,24$	$5,68 \pm 0,41^{PC}$	$4,05 \pm 0,55$
МДА	1 сутки	$5,76 \pm 0,44$	$9,21 \pm 1,08^C$	$10,01 \pm 0,86^C$
	7 сутки	$5,76 \pm 0,44$	$6,41 \pm 0,52^{PC}$	$8,42 \pm 1,52^C$
	14 суток	$5,76 \pm 0,44$	$5,91 \pm 0,53^{PC}$	$7,44 \pm 0,75$

**Примечание.** Различия значимы по сравнению: С — с этапом “Контроль”; РС — к первым суткам. ВГ — восстановленный глутатион; ГП — глутатионпероксидаза; МДА — малоновый диальдегид.

срочной доставке кислорода к тканям, то, начиная с 3 суток, когда проблема доставки кислорода решена, становится возможной коррекция вторичных метаболических расстройств, связанных с пережитым гипоксическим состоянием.

Включение в интенсивную терапию острого инфаркта миокарда препаратов перфторана и цитофлавина приводит к реальному снижению интенсивности протекания процессов перекисного окисления липидов, повышению восстановленного глутатиона и активности глутатионпероксидазы. Благодаря антигипоксическим и антиоксидантным свойствам цитофлавина происходило более быстрое устранение цепи метаболических нарушений при ОИМ.

## ВЫВОДЫ

1. Перфторан и цитофлавин при лечении острого инфаркта миокарда, осложненного сердечной недостаточностью, оказывают кардиопротекторное действие, что проявляется снижением глубины гипоксии тканей и восстановлению антиоксидантной защиты и утилизации кислорода.

2. При включении препаратов в комплексную терапию отмечается улучшение клинической картины заболевания и снижение госпитальной летальности.

## ЛИТЕРАТУРА

1. С. А. Бойцов, А. А. Фролов, В. Ю. Полумисков, *Клин. исследования лекарственных средств в России*, № 2, 28 – 32 (2004).
2. Г. А. Ливанов, М. В. Александров, Б. В. Батоцыренов и др., *Общая реаниматология*, № 1, 42 – 46 (2006).
3. М. Я. Руда, *Кардиол. вестн.*, 1(2), 3 – 6 (2006).
4. Г. А. Рябов, *Гипоксия критических состояний*, Медицина, Москва (1988).
5. Н. Ю. Семиголовский, *Анестезиол. и реаниматол.*, № 2, 56 – 59 (1998).
6. Е. В. Шрейдер, Р. М. Шахнович, Е. И. Казначеева и др., *Кардиология*, № 8, 20 – 27 (2008).
7. A. Abbate, G. G. Biondi-Zoccai, S. Brugaletta, et al., *Semin Vasc Med.*, Nov; 3(4), 375 – 384 (2003).
8. E. M. Antman, 2004 — [www.acc.org/clinical/guidelines/stemi/index](http://www.acc.org/clinical/guidelines/stemi/index).
9. L. M. Biasucci, M. Santamaria, and G. Liuzzo, *Minerva Cardioangiol.*, Italian, Oct; 50(5), 475 – 486 (2002).
10. C. Mold and C. A. Morris, *Immunology*, 102(3), 359 – 364 (2001).

Поступила 03.02.10

## PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF HYPOXIC AND FREE-RADICAL DISORDERS IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION COMPLICATED BY ACUTE HEART FAILURE

G. A. Livanov, V. P. Amagyrov, B. V. Batotsyrenov, A. N. Lodyagin, and Kh. V. Batotsyrenova

Djanelidze Research Institute of Emergency Medicine, ul. Budapeshtskaya 3, St. Petersburg, 197376, Russia;  
Angapov Clinical Emergency Care Hospital, prosp. Stroitelei 1, Ulan-Ude, Buryatia, 670042, Russia

Results of the evaluation of clinical findings in a group of 36 patients with acute myocardial infarction (AMI) complicated by acute heart failure (AHF) of class II – IV [according to T. Killip and J. Kimball (1967)] show that the use of cytoflavin and perftoran favors a decrease in the patient critical situation length, duration of patient's stay in hospital, and lethality level. It is established that these drugs lead to a decrease in the depth of hypoxia and lipid peroxidation in tissues, improves oxygen utilization, and restores antioxidant system activity in AMI/AHF patients.

**Key words:** Acute myocardial infarction, acute heart failure, perftoran, cytoflavin, antioxidant system, oxygen utilization