

Л.М. Ена, С.М. Кузнецова, М.С. Егорова, ГУ «Институт геронтологии АМН Украины»

Особенности лечения метаболическими цитопротекторами пациентов, перенесших кардиоэмболический инсульт

Метаболическая терапия всегда представлялась привлекательной в клинической кардиологии в связи с тем значением, которое оказывает нарушение энергетического обмена непосредственно на механизмы старения, а также на развитие возраст-зависимых видов патологии. После длительного периода пессимизма, вызванного низкой эффективностью подхода с использованием субстратов окисления, метаболическая терапия в кардиологии сегодня переживает ренессанс. Такой поворот событий связан с полученными доказательствами в отношении обоснованности оптимизации энергообмена за счет непосредственной блокады бета-окисления жирных кислот.

Из двух реализованных подходов: (1) торможение транспорта жирных кислот в митохондрии путем ингибирования карнитин-пальметинового комплекса, осуществляющего перенос жирной кислоты через митохондриальную мембрану (милдронат), и (2) снижение использования жирных кислот в качестве субстрата окисления за счет ингибирования 3-кетоацил-Ко-А тиолазы (триметазидин, а также появившийся позже в США ранолозин), именно второй, в связи с обширной доказательной базой, нашел широкое применение в кардиологии, прежде всего, в лечении ИБС, что отражено в европейских рекомендациях по лечению стабильной стенокардии. Вместе с тем, оптимизация энергетического обмена в условиях дефицита поступления кислорода возможна и при непосредственной стимуляции использования глюкозы с уже вторичным уменьшением окисления жирных кислот. Представителем этой группы является препарат Мексикор (ЭкоФармИнвест, Россия), особенности фармакодинамики которого обусловлены двумя компонентами – сукцинатом и 3-оксипиридином, в основе действия которого лежат два свойства: способность уменьшать потребность клетки в кислороде за счет наличия сукцината и возможность оказывать опосредованный антиоксидантный эффект за счет пиридиновых оснований. Сукцинат, как известно, способен окисляться в шестой реакции цикла Кребса при участии сукцинатдегидрогеназы, при этом он увеличивает утилизацию в цикле Кребса таких интермедиаторов как лактат, пируват и цитрат, накапливающихся уже на ранних стадиях гипоксии в условиях активации анаэробного гликолиза. Это препятствует развитию абсолютной или относительной недостаточности окислительного фосфорилирования, и, соответственно энергодефицита в клетке. Отсюда следует целая сеть событий, принципиально важная с точки зрения реализации антигипоксического, цитопротекторного и мембранопротекторного эффекта препарата: восстановление внутриклеточного рН, электролитного баланса и функционирования ионных каналов, ограничение образования свободных радикалов и связанного с ними повреждающего эффекта на клеточные структуры, восстановление фосфолипид-

ного состава клеточных мембран как детерминанты ее морфофункциональной целостности. В данной цепи событий опосредованный терапевтический эффект препарата занимает значительное место в снижении тромбогенного и провоспалительного потенциала сосудистого эндотелия. Антиоксидантный эффект антиишемического действия препарата усиливается за счет его пиридиновой компоненты, обеспечивающей ингибицию процессов свободнорадикального окисления, взаимодействие с перекисными радикалами липидов и гидроксильными радикалами пептидов. Предупреждается накопление высокоактивных форм и соединений кислорода, сопряженное со стабилизацией клеточных мембран и сопровождающееся восстановлением МЮ-продуцирующей и рецепторной активности сосудистого эндотелия, уменьшением эндотелиальной дисфункции.

Уникальное сочетание способностей оптимизировать энергообмен клеток, уменьшая потребность в кислороде за счет активации окисления глюкозы, и противостоять окислительному стрессу за счет дополнительной антиоксидантной активности определяет универсальную способность Мексикора улучшать клеточный метаболизм и восстанавливать функциональную активность тканей в условиях нарушения оксигенации.

Механизм действия Мексикора и, прежде всего, его свойство активизировать использование глюкозы как субстрата окисления указывают на возможность его использования как «универсального антигипоксанта», что принципиально важно при лечении пациентов с сочетанной патологией. Это, в частности, представляется важным у пациентов с кардиоэмболическим инсультом, где целью воздействия является улучшение энергетического обмена не только сердца, но и головного мозга.

В связи с этим, целью данной работы явилось изучение влияния метаболического цитопротектора Мексикор на показатели системной, коронарной гемодинамики, суточный профиль артериального давления (АД), а также электрическую негетерогенность миокарда у пациентов пожилого возраста с постоянной формой фибрилляции предсердий (ФП), перенесших ишемический инсульт (ИИ).

Материалы и методы исследования

В комплексном исследовании приняли участие 25 пациентов с ФП (средний возраст $69,3 \pm 1,4$ лет), перенесших ИИ кардиоэмболического подтипа. Группы были сопоставимы по возрасту, уровню АД, индексу массы тела, давности ФП, давности артериальной гипертензии (АГ) и ИИ. Диагноз ИИ устанавливали в соответствии с классификацией сосудистых поражений головного мозга и верифицировали с помощью компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии. Критериями исключения служили: сердечная недостаточность III–IV ФК по NYHA, острый инфаркт миокарда, приобретенные пороки сердца, онкологические, эндокринные, инфекционные заболевания, хроническое заболевание почек 4–5-й стадии, печеночная недостаточность, психические расстройства. Всем пациентам проводили комплексное обследование, которое включало общеклинический осмотр, инструментальные и лабораторные методы исследования. Пациентам проводили холтеровское мониторирование ЭКГ при помощи комплекса аппаратно-программного носимого с цифровым односуточным мониторированием ЭКГ и АД «Кардиотехника-04» (ЗАО «Инкарт»). Наряду с общепринятыми параметрами, оцениваемыми с помощью этого метода – показателями средней, максимальной и минимальной частоты сокращений сердца (ЧСС) в дневное и ночное время (ЧСС днем ср, ЧСС днем мин, ЧСС днем макс и ЧСС н ср, ЧСС н мин, ЧСС н макс соответственно), желудочковой эктопической активности, нарушения реполяризации – используемый аппарат давал возможность определить изменения скорректированного интервала QT (QTc). АД измерялось двумя методами (осциллометрическим методом и методом Короткова) в течение 24 часов. Интервалы между измерениями составляли 20 минут в период активности (с 6 до 23 часов) и 40 минут в ночное время (с 23 до 6 часов). Исследование начиналось 10 часов утра и продолжалось в течение 24 часов. Результаты сохранялись в памяти регистратора и в конце исследования обрабатывались с помощью программного обеспечения компьютера.

Определялись такие показатели:

1) средние значения систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления за сутки, в дневное и ночное время;

2) вариабельность АД определяли статистическим методом путем вычисления стандартного отклонения от САДср и ДАДср за определенный период;

3) суточный индекс (степень ночного снижения АД - СНС) соответствовал проценту от среднего дневного значения; величина утреннего подъема АД определялась как разница между максимальным и минимальным значениями;

4) САД и ДАД (САД_{макс} и ДАД_{макс}, САД_{мин} и ДАД_{мин}) в период от 6 до 10 часов.

В зависимости от величины СНС АД выделяли следующие типы:

✓ *dipper* – с физиологическим снижением АД в ночное время (СНС - 10-20%);

✓ *non-dipper* – с недостаточным снижением АД в ночное время (СНС < 10%);

✓ *night-picker* – со стойким повышением АД ночью (СНС < 0);

✓ *over-dipper* – с избыточным снижением АД ночью (СНС > 20%).

Проводилась также трансторакальная эхокардиография с помощью аппарата Sonosite Micromaxx (США), который позволяет проводить визуализацию структур сердца в М- и В-режимах и внутрисердечных потоков в импульсном, постоянно-волновом и цветном режимах. Определяли конечно-систолический и конечно-диастолический размеры и объемы сердца (КСР, КСО, КДР, КДО) и соответственно индексы КСО и КДО (иКСО, иКДО), диаметр левого предсердия (ЛП) и его индекс (иЛП), толщину межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка в диастолу (МЖПд, ЗСЛЖд), рассчитывали сократимость ЛЖ, фракцию выброса ЛЖ (ФВ), ударный объем (УО), ударный индекс (УИ), минутный объем кровотока (МОК), сердечный индекс (СИ), общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС), массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) и соответствующий индекс (иММЛЖ), а также индекс ремоделирования миокарда ЛЖ (ИР). Обследование проводилось до и после лечения Мексикором.

Все пациенты длительно находились на стандартной терапии, включавшей антигипертензивные препараты и препараты для контроля частоты желудочкового ответа (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы кальциевых каналов, β-блокаторы) и антикоагулянты/антиагреганты в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов по ведению пациентов с ФП. Кроме этого, пациенты получали Мексикор в дозе 4 мл в/в капельно утром и 4 мл в/м вечером в течение 10 дней.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программного обеспечения Statistica 6.0. Рассчитывали среднее значение, среднюю погрешность и статистическую значимость с помощью

Таблица 1. Основные показатели суточного мониторирования артериального давления у пациентов с фибрилляцией предсердий и ишемическим инсультом до и после лечения Мексикором

Показатель	До лечения	После лечения
САД днем ср., мм. рт. ст.	138,5±3,9	140,5±3,4
САД днем мин., мм. рт. ст.	101,2±3,0	109,4±3,7*
САД днем макс., мм. рт. ст.	180,1±3,7	178,4±3,2
ДАД днем ср., мм. рт. ст.	80,5±3,4	77,5±3,0
ДАД днем мин., мм. рт. ст.	51,0±2,8	53,4±4,1
ДАД днем макс., мм. рт. ст.	112,3±4,6	113,6±4,0
САД н ср., мм. рт. ст.	131,8±3,9	132,6±4,1
САД н мин., мм. рт. ст.	113,4±3,5	107,6±2,6*
САД н макс., мм. рт. ст.	157,8±3,9	160,8±2,1
ДАД н ср., мм. рт. ст.	76,1±2,8	71,6±2,5*
ДАД н мин., мм. рт. ст.	57,5±4,2	57,1±4,2
ДАД н макс., мм. рт. ст.	94,2±2,4	89,1±2,2*

Примечание: * – статистически значимое отличие между показателями САД до и после лечения Мексикором ($p > 0,05$); САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление

параметрического метода (t критерий Стьюдента) и непараметрического метода (χ^2 Пирсона).

Результаты и их обсуждение

На фоне лечения Мексикором у пациентов с ФП + ИИ значительно сократилось количество предъявляемых жалоб: уменьшились головные боли, головокружение, отсутствовали ощущения перебоев в работе сердца, учащенное сердцебиение, исчезли болевые ощущения в области сердца. Офисное САД у пациентов до назначения Мексикора находилось на уровне $138 \pm 3,5$ мм рт. ст., ДАД - $84 \pm 2,6$ мм рт. ст.; на фоне курсового лечения Мексикором статистически значимых изменений САД и ДАД не наблюдалось ($135 \pm 2,3$ мм рт. ст., ДАД - $80 \pm 2,2$ мм рт. ст.).

Отмечались разнонаправленные изменения со стороны переменных АД: в дневное время повысились минимальные значения САД, в то время как ночью минимальные значения САД, средние и максимальные значения ДАД демонстрировали отчетливую тенденцию к снижению (табл. 1, 2). Наиболее выраженные сдвиги зарегистрированы со стороны показателей, характеризующих ночное снижение АД и АД в утренние часы: ночное снижение САД произошло приблизительно на 10%, а ночное снижение ДАД - на 20%, утренний подъем САД и ДАД уменьшились приблизительно на 20%, соответственно скорости утреннего подъема САД и ДАД - на 30% и 40%. Хорошо известно неблагоприятное прогностическое значение выраженности и скорости подъема АД [6]. Отмеченное снижение данных показателей под влиянием лечения Мексикором существенно уменьшает риск развития сердечно-сосудистых осложнений в ранние утренние часы.

Вариабельность артериального давления (ВАД) – один из основных показателей суточного мониторирования артериального давления (СМАД), имеющих большое прогностическое значение в плане оценки риска поражения органов-мишеней. При анализе показателей вариабельности по данным СМАД у данных пациентов до и после лечения Мексикором было обнаружено, что показатель ВСАД днем, превышающий нормальное значение, статистически значимо уменьшился после лечения данным препаратом (табл. 2).

Отдельно были проанализированы данные по оценке циркадной динамики АД. Как отмечалось выше, в зависимости от степени изменения давления ночью

Таблица 2. Показатели ночного снижения и утреннего подъема артериального давления у пациентов с фибрилляцией предсердий и ишемическим инсультом до и после лечения Мексикором

Показатель	До лечения	А, мм рт. ст.	P
Ночное снижение САД, %	$9,2 \pm 0,6$	$-1,3 \pm 0,5$	$< 0,1$
Ночное снижение ДАД, %	$9,3 \pm 0,8$	$-2,2 \pm 0,7$	$< 0,1$
Утренний подъем САД, мм рт. ст.	$54,9 \pm 4,3$	$-12,2 \pm 3,1$	$< 0,05$
Скорость подъема САД, мм рт. ст./час	$26,0 \pm 2,7$	$-8,2 \pm 1,8$	$< 0,1$
Утренний подъем ДАД, мм рт. ст.	$37,6 \pm 3,8$	$-6,5 \pm 2,4$	$< 0,1$
Скорость подъема ДАД, мм рт. ст./час	$17,4 \pm 3,1$	$-7,1 \pm 2,0$	$< 0,05$

Таблица 3. Показатели вариабельности артериального давления по данным суточного мониторирования артериального давления до и после лечения Мексикором

Показатель	До лечения	После лечения
ВСАД _{дн} , мм рт. ст.	$20,7 \pm 1,2$	$17,7 \pm 1,1^*$
ВСАД _н , мм рт. ст.	$16,8 \pm 3,0$	$18,0 \pm 0,4$
ВДАД _{дн} , мм рт. ст.	$14,2 \pm 1,7$	$15,3 \pm 0,8$
ВДАД _н , мм рт. ст.	$11,1 \pm 1,1$	$11,0 \pm 0,7$

Примечание: * – статистически значимое отличие между показателями СМАД до и после лечения Мексикором ($p < 0,05$); ВСАД – вариабельность систолического артериального давления; ВДАД – вариабельность диастолического артериального.

выделяют различные типы суточного профиля АД: dipper, non-dipper, night-picker и over-dipper. При анализе суточного профиля у пациентов с ФП и ИИ до лечения было обнаружено, что только для 48% пациентов характерно физиологическое снижение АД в ночное время и у 52% пациентов в обеих группах были обнаружены отклонения в циркадной динамике АД. Приблизительно у каждого четвертого пациента наблюдался тип night-picker и у 20% – non-dipper. Небольшая группа пациентов была представлена типом over-dipper (3%). На фоне лечения Мексикором частота встречаемости благоприятного профиля снижения АД (типа dipper) увеличилась до 64% пациентов, суммарная доля неблагоприятных типов нарушения суточного ритма АД уменьшилась и составила 36% (типы over-dipper и non-dipper встречались у 6 и 10% пациентов соответственно, тип night-picker наблюдался уже у каждого пятого пациента из анализируемой группы).

Значения показателей суточной динамики ЧСС у пациентов пожилого возраста с ФП + ИИ находились в пределах допустимой нормы, регламентируемой Европейскими рекомендациями по амбулаторному мониторингу. Сравнительный анализ до и после лечения продемонстрировал наличие

Таблица 4. Суточная динамика частоты сердечных сокращений у пациентов с фибрилляцией предсердий + ишемического инсульта до и после лечения Мексикором

Показатель	До лечения	После лечения
ЧСС _{днем ср.} , "1	$88,1 \pm 3,3$	$82,1 \pm 3,1^*$
ЧСС _{днем мин.} , "1	$59,2 \pm 2,4$	$54,2 \pm 1,8^*$
ЧСС _{днем макс.} , "1	$137,4 \pm 5,8$	$135,3 \pm 4,8$
ЧСС _{н. ср.} , "1	$74,7 \pm 2,4$	$69,1 \pm 2,2^*$
ЧСС _{н. мин.} , "1	$58,0 \pm 3,2$	$51,4 \pm 2,5^*$
ЧСС _{н. макс.} , "1	$108,3 \pm 3,4$	$110,2 \pm 2,6$
ЦИ	118 ± 3	119 ± 3

Примечание: * – статистически значимое отличие между показателями ХМ ЭКГ до и после лечения Мексикором ($p < 0,05$); ЧСС – частота сердечных сокращений; ЦИ – циркадный индекс.

Таблица 5. Количество эпизодов болевой и безболевой ишемии миокарда у пациентов с фибрилляцией предсердий + ишемическим инсультом до и после лечения Мексикором

Показатель	До лечения	После лечения
Болевая ишемия миокарда	12	0
Безболевая ишемия миокарда	10	4
Болевая и безболевая ишемия миокарда	22	4

статистически значимого уменьшения средней и минимальной ЧСС в дневное и ночное время (табл. 4).

Ишемическое повреждение миокарда рассматривается как важный механизм развития его электрической нестабильности. Реализация антиишемического, антиоксидатного, цито- и мембранопротекторного эффекта Мексикора тесно сопряжено с антиаритмической активностью данного препарата. В ряде исследований была показана способность Мексикора уменьшать количество одиночных желудочковых экстрасистол и пароксизмов желудочковой тахикардии у пациентов с ИБС. При анализе желудочковых нарушений ритма обнаружено, что в 100% случаев наблюдались одиночные желудочковые экстрасистолы (ОЖЭ). При этом статистически значимой разницы в количестве данных аритмий до и после лечения не наблюдалось. Вместе с тем, количество парных желудочковых экстрасистол (ПЖЭ) и групповых желудочковых экстрасистол (ГЖЭ) уменьшилось на фоне лечения Мексикором в 3,5 и 3 раза соответственно,

Таблица 6. Структурно-функциональное состояние сердца у пациентов с фибрилляцией предсердий + ишемического инсульта с учетом полушарной локализации очага

Показатель	Фибрилляция предсердий + ишемический инсульт	
	До лечения	После лечения
Левое предсердие, см	4,85±0,16	4,85±0,16
Индекс левого предсердия, см/м ²	2,50±0,06	2,50±0,06
Конечно-диастолический размер, см	4,70±0,10	5,00±0,10*
Конечно-систолический размер, см	3,26±0,10	3,26±0,10
Сократимость, %	31,70±1,06	34,70±1,30*
Межжелудочная перегородка, см	1,34±0,07	1,32±0,06
Задняя стенка левого желудочка, см	1,24±0,06	1,25±0,05
Конечно-систолический объем, мл	44,70±3,50	44,00±3,90
Индекс конечно-систолического объема, мл/м ²	22,45±1,94	22,39±1,87
Конечно-диастолический объем, мл	108,02±3,93	116,37±3,66*
Индекс конечно-диастолического объема, мл/м ²	56,06±3,32	65,52±3,22*
Ударный объем, мл	63,40±3,29	72,31±3,09*
Ударный объем, мл/м ²	32,51±1,52	36,21±1,61*
Общее периферическое сопротивление сосудов	1116,90±1,20	926,90±0,62*
Сердечный индекс, л/мин.*м ²	3,90±0,30	4,70±0,30*
Минутный объем крови, л/мин.	5,80±0,50	6,90±0,40*
Фракция выброса, %	59,25±1,32	63,19±1,51*
Масса миокарда левого желудочка, г	244,45±20,05	240,22±25,99
Индекс массы миокарда левого желудочка, г/м ²	125,71±10,33	121,40±15,42
Индекс ремоделирования	0,53±0,02	0,52±0,02

Примечание: * – статистически значимое отличие между показателями до и после лечения Мексикором (p<0,05).

а пароксизмы желудочковой тахикардии (ПЖТ) вообще не наблюдались.

Отчетливым доказательством антиишемического эффекта Мексикора по данным ХМ ЭКГ является существенное уменьшение количества как безболевых (в 2,5 раза), так и в значительно большей мере эпизодов болевой ишемии миокарда после курсового применения препарата. В целом, суммарное количество эпизодов ишемии снизилось более чем в 5 раз (табл. 5). При этом, уменьшение длительности эпизодов безболевой ишемии миокарда в 5 раз обусловлено именно уменьшением количества эпизодов ишемии миокарда, а не укорочением их продолжительности.

На фоне лечения Мексикором отмечается положительная динамика со стороны показателей структурно-функционального состояния сердца (табл. 6). Вместе с тем, произошли изменения и в системной гемодинамике. Снизилось общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС) в 1,2 раза, показатель минутного объема крови (МОК) повысился на 19%. Повышение сердечного выброса произошло за счет ударного объема (УО) на фоне уменьшения ЧСС. Фракция выброса (ФВ) увеличилась на 6,7% за счет увеличения конечно-диастолических объемов сердца.

Следует отметить, что повышение сократимости сердца может быть связано с благоприятным гемодинамическим улучшением диастолического наполнения. При этом несколько снижается работа сердца: происходит гемодинамическая разгрузка, сказывается метаболическое действие препарата.

Следует отметить, что у пациентов с ФП+ИИ данные изменения отмечались при коротком курсе Мексикора, при этом доза была в 2 раза выше рекомендуемой.

Выводы

1. У пациентов с ФП, перенесших ИИ, курсовое лечение Мексикором улучшает общее состояние: уменьшает интенсивность и длительность головных болей, головокружение, нивелирует болевые ощущения в области сердца и учащенное сердцебиение.

2. Мексикор оказывает положительное влияние на циркадный ритм АД (прежде всего, снижается утренний подъем АД, ВСАД, повышается степень снижения утреннего ДАД и увеличивается количество лиц с нормальным профилем АД (типа dipper)).

3. На фоне курсового приема Мексикора у пациентов пожилого возраста, перенесших КЭИ, значительно снизилось количество желудочковых нарушений ритма высоких градаций (III-IV классы по Лауну), уменьшились явления болевой и безболевой ишемии миокарда.

4. Учитывая позитивное влияние Мексикора не только на церебральную гемодинамику, но и на структурно-функциональное состояние сердца, электрическую активность миокарда, интракардиальную и системную гемодинамику, необходимо рекомендовать данный препарат как средство в комплексной реабилитации пациентов, перенесших кардиоэмболический инсульт.

Список использованной литературы находится в редакции