



В.М. Женило, З.Т. Астахова, А.З. Авсарагова, М.В. Женило, А.Ю. Разин

ВЛИЯНИЕ РЕМАКСОЛА НА ГОМОЦИСТЕИНОВЫЙ ОБМЕН У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

*Ростовский государственный медицинский университет,
Кафедра анестезиологии и реаниматологии.*

*Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский 29.
Северо-Осетинская государственная медицинская академия,
Кафедра внутренних болезней №4.
Россия, 362019, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, д.40.*

Цель: изучить влияние ремаксола и цитофлавина на гомоцистеиновый обмен и разработать метод коррекции развития гипергоцистеинемии.

Материалы и методы: обследованы 58 больных с диагнозом острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, осложненный острой сердечной недостаточностью по классификации Killip (II-III степени). Больные были разделены на две группы: первая получала традиционную интенсивную терапию, а вторая дополнительно получала ремаксол и цитофлавин. Изучали состояние обмена гомоцистеина при различных видах интенсивной терапии.

Результаты: установлено, что в первой группе и через семь суток концентрация гомоцистеина остается достоверно выше показателей контрольной группы, а во второй группе на седьмые сутки происходила полная нормализация этого очень важного фермента, определяющего развитие эндотелиальной дисфункции.

Заключение: интенсивная терапия острого инфаркта миокарда с включением цитофлавина и ремаксола снижает интенсивность патохимических реакций (развитие оксидативного стресса) и полностью нормализует обмен гомоцистеина.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, тромболитическая терапия, гомоцистеинемия, ремаксол.

V.M. Zhenilo, Z.T. Astakhova, A.Z. Avsaragova, M.V. Zhenilo, A.J. Razin

THE INFLUENCE OF REMAXOL ON HOMOCYSTEINE METABOLISM IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

*Rostov State Medical University,
Department of Anaesthesiology and Emergency Care.
29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, Russia, 344022.
North Ossetian State Medical Academy,
Department of Internal Diseases №4.
40 Pushkinskaya St., Vladikavkaz, Russia, 362019.*

Purpose: study of Remaxol and Cytoflavin influence on homocysteine metabolism and creation of a method for correction of hyperhomocysteinemia development.

Materials and methods: we examined 58 patients with diagnosed acute myocardial infarction with ST segment elevation complicated with acute heart failure according to Killip classification (class II-III). The patients were subdivided in two groups: the first group received traditional intensive therapy while the second group additionally received Remaxol and Cytoflavin. We studied the condition of homocysteine metabolism in connection with various types of intensive care.

Results: we established that the first group even after seven days had homocysteine level consistently higher than in the control group while the second group by the seventh day demonstrated complete normalization of this essential ferment defining the development of endothelial dysfunction.

Summary: intensive therapy of acute myocardial infarction including Cytoflavin and Remaxol decreases the intensity of pathochemical reactions: development of oxidative stress, and completely normalizes homocysteine metabolism.

Keywords: acute myocardial infarction, thrombolytic therapy, homocysteinemia, Remaxol.



Введение

В нейтрализации активных форм кислорода (АТФ) огромную роль играет метионин, он в организме переходит в аминокислоту цистеин, который является предшественником глутатиона. Глутатионпероксидаза катализирует реакции восстановления различных гидроперекисей (ROOH^-), используя в качестве донора электронов восстановленный глутатион, причем эти реакции характеризуются субклеточной локализацией и субстратной специфичностью [1]. Это очень важно при формировании реперфузионного синдрома.

Гомоцистеин - аминокислота, образующаяся в организме из метионина. Метаболизм гомоцистеина происходит внутриклеточно с участием ряда ферментов, основные из которых - метилентетрагидрофолатредуктаза и цистетион- β -синтетаза. Он метаболизируется двумя путями - за счет переноса сульфатной группы, происходящего в присутствии витамина В6, или реметилирования, осуществляемого в присутствии В12 и фолиевой кислоты [2].

К негативным эффектам гомоцистеина относят его повреждающее действие на эндотелий артерий с развитием эндотелиальной дисфункции, способность стимулирования тромбообразование, активируя систему свертывания крови и агрегацию тромбоцитов.

Некоторые авторы предполагают, что под действием гомоцистеина происходит повреждение эндотелия кровеносных сосудов и в этих местах откладываются холестерин и тромбоциты крови, что предотвращает тромбообразование сосуда, однако со временем приводит к утолщению стенок артерий и сужению их просвета, развитию атеросклероза и ассоциированных с ними заболеваний, таких как острый инфаркт миокарда и инсульт [3].

Ремаксол - новый отечественный препарат, который продолжает линейку метаболотропных антигипоксантов производных янтарной кислоты, вобравший в себя самые положительные качества цитофлавина, мексидола, реамберина, мафусола и является уникальным комбинированным цитопротектором полимодального действия с высокой биодоступностью [4,5].

На сегодняшний день имеются единичные работы об использовании данного препарата в токсикологии, при острой печеночной недостаточности, заболеваниях онкологических и полиорганной недостаточности, что же касается использования ремаксоло при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST и острой сердечной недостаточности мы в доступной литературе работ не встретили и тем более при сочетании ремаксоло с другими антиоксидантами. Этой проблеме и посвящена данная научная работа.

Материалы и методы

Настоящая работа основана на клинических наблюдениях, проведенных у 58 больных (38 мужчин, 20 женщин) в возрасте 50-70 лет, которым впервые установлен диагноз острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, осложненный острой сердечной недостаточностью по классификации Killip (II-III степени).

Все пациенты поступали в кардиологическое отделение МЛПУ ГБСМП г. Владикавказа в первые 24 часа, от начала развития заболевания. Все пациенты были разбиты на две группы. Первая группа была разделена на

подгруппу (А - средней тяжести) и вторую подгруппу (В - тяжелую). Вторая группа делилась на (С) и (Д) подгруппы в соответствии с задачами нашей работы.

Тромболитическая терапия больными была проведена в течение 2-3 часов от начала клинических проявлений острого инфаркта миокарда, при наличии стандартных лабораторных и электрокардиографических критериев. Тромболитическая терапия осуществлялась путем применения тенектеплазы в дозе 0,5-0,7 мг/кг массы тела внутривенно, однократно в течение 5-10 сек в соответствии с инструкцией по применению препарата.

Наряду с тромболитической терапией больные всех групп получали следующее лечение: непрямые антикоагулянты (нефракционированный - 60,4%, низкомолекулярный - 29,6% гепарин, наркотические анальгетики (морфин, гидрохлорид - 42,6% и другие 57,4% анальгетики). А также дезагреганты (кардиомагнил, тромбо АСС и клонидогрел - 34,6%), β - блокаторы (68,72%) и ингибиторы АПФ (82,3%), нитраты (65,6%), статины (40,6%), антагонисты кальция (18,4%), кислородотерапию, антиаритмические препараты по показаниям, пеногасители, а при выраженном снижении насосной функции сердца инотропные средства: дофамин в комбинации с нитропруссидом.

Время от начала заболевания до проведения ТЛТ и интенсивной терапии составило в среднем $3,54 \pm 0,22$ часа.

Пациенты второй группы (разработанный вариант лечения) дополнительно получали метаболическую кардиопротекторную терапию по схеме:

- на догоспитальном этапе цитофлавин 10,0 мл, разведенный в 200 мл 5% раствора глюкозы в/в - 3-5 мг/мин;

- на госпитальном этапе в палатах интенсивной терапии кардиологии после тромболитической терапии в/в ремаксол 400 мл со средней скоростью 3-4 мл/мин под контролем ЦВД, АД и диуреза. Затем через 6-8 часов после ремаксоло, цитофлавин 10 мл, разведенный в 100 мл 5% растворе глюкозы в/в капельно со скоростью 2-3 мл/мин.

Метаболическая цитопротекторная терапия проводилась в течение 3-5 дней.

Суммарное определение гомоцистеина в сыворотке крови определяли методом хемилюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах. Метод исследования является высокочувствительным (точность - 1 мкмоль/л) и легко воспроизводимым. Биоматериал на исследования сдавали натощак за 8 часов до приема пищи. Референтные значения: для мужчин 5,46-16,20 мкмоль/л, для женщин 4,44 - 13,56 мкмоль/л).

Динамику концентрации гомоцистеина изучали на четырех этапах исследования при различных вариантах ИТ: исходные (до лечения), через 1 час после ИТ, через 24 часа и через 7 дней.

Данные исследований обработаны методом вариационной статистики. Использован пакет прикладных программ Microsoft Excel и Statistica 6.0. Различия считали достоверными при $p < 0,05$ по критерию Стьюдента и Вилкоксона.

Результаты и обсуждение

Динамика изменения уровня гомоцистеина у больных ОИМ при тромболизисе тенектоплазой при стандартной интенсивной терапии представлена в таблице №1. Данные таблицы свидетельствуют о том, что в первой группе



в подгруппе «А» уровень гомоцистеина увеличивался на этапе до проведения ТЛТ – на 35,21%, через 1 час после ТЛТ – на 85,47%, через 24 часа – на 59,17% и через 7 дней

– на 43,27% ($p < 0,05$) по сравнению с группой здоровых людей.

Таблица 1.

Динамика изменения уровня гомоцистеина у больных ОИМ при тромбозе теноктоплазой при стандартной и разрабатываемой ИТ ($M \pm m$)

№ п/п	Контрольная группа здоро- вые	Группы		До тромбо- лит. терапии	Через 1 час после ТЛТ	Через 24 часа после ТЛТ	Через 7 дней после ТЛТ
		Подгруппы					
	9,43±2,25 мкмоль/л	I группа	A (n=13)	12,75±1,24*	17,49±1,08*	15,01±1,12*	15,51±1,16*
			B (n=14)	28,52±1,34*	30,55±1,82*	29,5±1,47*	25,3±1,52*
		II группа	C (n=16)	14,17±1,13*	16,51±1,13*	13,21±1,26*	10,64±1,13**
			D (n=15)	27,64±1,24*	29,34±1,52*	26,13±1,45*	12,54±1,73**

* $p < 0,05$ по критерию Вилкоксона по сравнению с нормой

Таким образом, для средней степени сердечной недостаточности (Класс IIb Killip, 1967) характерно повышение концентрации гомоцистеина в умеренной степени со снижением его к 7 суткам до 13, 51±1,16 мкмоль/л.

Для подгруппы «В» первой группы (Класс III по Killip, 1967) характерно повышение концентрации гомоцистеина на тех же этапах в 3,02; 3,24; 3,13 и 2,68 раза, т.е. с нарастанием общей тяжести состояния больных и увеличивается в крови концентрация гомоцистеина ($p < 0,05$).

Следовательно, незащищенный тромбоз при традиционной медикаментозной терапии не сопровождается нормализацией обмена гомоцистеина, одного из существенных факторов риска дальнейшего прогрессирования заболевания.

Динамика изменения уровня гомоцистеина у больных ОИМ при тромбозе теноктоплазой при использовании ремаксоло и цитофлавина свидетельствуют о том, что через один час после ТЛТ и ИТ концентрация гомоцистеина увеличивается в обеих подгруппах: в подгруппе «С» – на 75,5%, а в подгруппе «Д» – на 211,14% ($p < 0,05$) (табл. 1). Через 24 часа остается повышенной на 40,08% и 177,1% соответственно, а к седьмым суткам наступала полная нормализация концентрации гомоцистеина в обеих подгруппах и составила 10,64±1,13 мкмоль/л и 12,54±1,73 мкмоль/л.

Сравнительная оценка динамики показателей уровня гомоцистеина у больных ОИМ 1 и 2 групп показала,

что в целом концентрация гомоцистеина до ТЛТ через один час и через сутки достоверно не отличалась, но выраженность концентрации в подгруппах «С» и «Д» была меньше. Обращает на себя внимание то, что в первой группе и через семь суток она остается достоверно выше показателей контрольной группы, а во второй группе на седьмые сутки происходила полная нормализация концентрации гомоцистеина, этого очень важного фермента, определяющего развитие эндотелиальной дисфункции (табл. 1).

Выводы

1. При стандартном варианте интенсивной терапии острого инфаркта миокарда тромболитическая терапия оказывает отрицательное влияние на миокард при его ишемии с последующей оксигенированной реперфузией с развитием тяжелых функционально-метаболических нарушений в миокарде, проявляющимися нарастанием концентрации гомоцистеина и развитием оксидативного стресса.

2. Интенсивная терапия острого инфаркта миокарда с включением цитофлавина и ремаксоло снижает интенсивность патохимических реакций (развитие оксидативного стресса) и полностью нормализует обмен гомоцистеина.

ЛИТЕРАТУРА

- Пасечник И.Н. Окислительный стресс как компонент формирования критических состояний у хирургических больных. Дисс. ...докт. мед. наук. -Р/Д, 2004.-206 с.
- Костюченко Г.И., Баркаган З.С. Диагностика и методы коррекции гипергомоцистеинемии в кардиологической практике: Пособие для врачей. М., 2003.-182 с.
- Faria-Neto J.R., Chagas A.C., Bydlowski S.P. et al. Hyperhomocysteinemia in patients with coronary artery disease. Braz J Med.Biol.Res., 2006; 39 (4): 455-463.
- Смирнова Н.Г., Уефу Г., Коваленко А.П., Власов Т.Д. Влияние инфузионного гепатопротектора ремаксоло на функцию печени крыс на модели обтурационной желтухи// Экспериментальная и клиническая фармакология.-2010.-№ 9.-С.24-27.
- Суханов Д.С., Иванов А.К., Романцов М.Г., Коваленко А.Л. Лечение гепатотоксических осложнений противотуберкулезной терапии сукцинатсодержащими препаратами// Российский медицинский журнал.-2009.-№ 6.-С.22-23.