

ПРИМЕНЕНИЕ МЕКСИДОЛА® В КАРДИОЛОГИИ – ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЙ И РЕАЛЬНЫЙ ПУТЬ ЗАЩИТЫ МИОКАРДА

Н.Ю. Боровкова

д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии им. В.Г. Вогралика, ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации», Нижний Новгород



Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) представляют собой глобальную проблему для всего человечества. С ростом социально-экономического благосостояния в развитых странах с середины прошлого века заболевания сердца и сосудов стали основной причиной инвалидности и смертности населения. В структуре летальных исходов россиян от болезней системы кровообращения ишемическая болезнь сердца (ИБС) лишь немного уступает сосудистой патологии головного мозга, в том числе инсульту.

Несомненно, разработки ученых, совершенствование технологий как медикаментозных, так и инструментальных вмешательств для лечения ССЗ дают свой положительный результат. Так, на открытии Национального конгресса терапевтов в Москве осенью 2016 года заместитель министра здравоохранения РФ Т.В. Яковлева представила данные о снижении показателя смертности от болезней системы кровообращения в Российской Федерации на 9,1% за этот год.

Создание сосудистых центров по оказанию высокотехнологичной помощи больным с острым коронарным синдромом (ОКС), инфарктом миокарда (ИМ) и инсультом, несомненно, вносит большой вклад в борьбу за жизни россиян. Но при этом высокоспециализированная и высокотехнологическая помощь в большей части доступна лишь в крупных центрах и медицинских учреждениях. Поэтому, в целом, можно констатировать, что до настоящего времени проблема лечения ССЗ остается далеко не решенной. Необходим поиск дополнительных возможностей защиты органов-мишеней при ССЗ – сердца, головного мозга, почек при развитии как острой, так и хронической сосудистой патологии.

В последние годы достаточно активно ведутся исследования в области использования цитопротективной терапии при ССЗ. Так, достаточно хорошо изучено применение препаратов со свойствами антиоксидантов

или цитопротекторов (например, 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат) у больных, перенесших мозговой ишемический инсульт, а также у страдающих хронической ишемией головного мозга. Накапливается опыт применения подобных препаратов у лиц, имеющих ИБС и артериальную гипертензию (АГ).

Действия этих препаратов направлены на борьбу с оксидативным стрессом и накоплением свободных радикалов, которые являются неотъемлемой частью патологического процесса при ишемии тканей вследствие недостаточного кровоснабжения.

При хронической ИБС вследствие гипоксии (ишемии) нарушаются окислительные процессы в митохондриях кардиомиоцитов. Как следствие – происходит накопление промежуточ-

Мексидол® – 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат кроме того, что является ингибитором свободнорадикальных процессов, еще обладает мембранопротекторным действием. Он повышает соотношение липид-белок, уменьшает вязкость мембраны клеток, увеличивает ее текучесть. Все это может служить защитой для кардиомиоцита в условиях ишемии и оправдывает его применение в кардиологической практике.

Мексидол® исследован как препарат, улучшающий качество жизни у больных с ИБС (Г.И. Нечаева, 2008). Также получены хорошие результаты его использования при аортокоронарном шунтировании и реваскуляризации в условиях искусственного кровообращения (А.А. Еременко, 2011). Мексидол® снижал

и госпитализаций у этих больных. При этом повышалась толерантность к физической нагрузке и улучшались клиничко-функциональные, а также электрокардиографические показатели, увеличивался индекс адаптации по тесту с шестиминутной ходьбой. Все это сопровождалось снижением показателей окислительного стресса. Важным результатом лечения с включением Мексидола® к стандартной терапии при ХСН было улучшение качества жизни больных, снижение уровня тревоги и депрессии.

По-прежнему перспективным направлением представляется применение 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината (Мексидол®) в лечении острого инфаркта миокарда (ОИМ). Хотя он уже давно был включен в стандарты оказания помощи при ОИМ на этапе скорой медицинской помощи (приказ Минздравсоцразвития РФ № 582 от 02.08.2006 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным с острым инфарктом миокарда») и на амбулаторно-поликлиническом этапе (приказ № 230 от 22.11.2004), полностью его возможности еще не определены.

Патогенетическим методом лечения ОИМ является восстановление проходимости окклюзированной коронарной артерии (при проведении тромболитической терапии или реваскуляризации миокарда) [ВНОК, 2007; ЕОК, 2013; ЕОК, 2015]. С созданием сосудистых центров и первичных сосудистых отделений госпитальная летальность от ОИМ имеет тенденцию к снижению. Тем не менее она остается высокой. Это побуждает к поиску дополнительных возможностей для снижения смертности от ОИМ, в том числе к более широкому применению цитопротекторов.

Опубликованы работы, свидетельствующие, что цитопротективная терапия при ОИМ улучшает метаболические процессы в ишемизированном миокарде, способствуя уменьшению зоны некроза, восстанавливает и улучшает электрическую активность и сократимость миокарда, уменьшает последствия реперфузионного синдрома (Т.Е. Морозова, 2008; А.А. Михайлов, 2016). К настоящему времени это направление находится в стадии дальнейшего изучения.

Нами была предпринята попытка исследовать действие 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина

Есть работы, свидетельствующие, что цитопротективная терапия при ОИМ улучшает метаболические процессы в ишемизированном миокарде, способствуя уменьшению зоны некроза, восстанавливает и улучшает электрическую активность и сократимость миокарда, уменьшает последствия реперфузионного синдрома.

ных метаболитов с образованием свободных радикалов и перекисных соединений. Это ведет к снижению системы антиоксидантной защиты клетки. В результате с уменьшением кислорода при ишемии кардиомиоцитов в них увеличивается количество кислородных радикалов, приводя их к гибели (Н.А. Грацианский, 2005).

Основным механизмом действия у противоишемических препаратов для лечения ИБС (например, у триметазидина) является оптимизация клеточного энергетического обмена для уменьшения потребности ткани в кислороде в условиях ишемии и лишь немного с подавлением свободнорадикальных процессов в ишемизированном миокарде (А.П. Голиков, 2004). Напротив, антиоксиданты противостоят окислительному стрессу и могут защищать клетку (кардиомиоцит) от гибели.

признаки системного воспаления при этих вмешательствах, уменьшая показатели С-реактивного белка и цитокинов, а также ферментов сыворотки крови, отражающих повреждение миокарда (креатинфосфокиназу, лактатдегидрогеназу и другие). У больных с АГ 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат в добавление к антигипертензивной терапии усиливал гипотензивное действие используемых средств и уменьшал признаки хронической церебрально-сосудистой недостаточности с вегетативными и когнитивными нарушениями при кризовом течении.

В работах Г.И. Сидоренко со соавт. (2011) показано, что использование Мексидола® в комплексном лечении лиц с хронической сердечной недостаточностью приводило к быстрой клинической стабилизации, сокращению числа осложнений

Таблица 1. Динамика маркеров ОПП у больных ОИМпST (n=54)

Показатель	Группы больных в зависимости от проводимой терапии					
	Основная группа (Мексидол® 750 мг/сут) (n=34)			Группа сравнения (стандартная терапия) (n=20)		
	при поступлении	через 48 часов	10-е сутки	при поступлении	через 48 часов	10-е сутки
Креатинин в плазме крови, мкмоль/л	94,2±8,3	104,2±10,2	104,5±9,2	92,8±9,4	126,5±12,3 (p=0,026; p=0,042)	112,3±6,7
Цистатин С, мг/л	1,6±0,4	1,2±0,1 (p=0,026)	0,9±0,2	1,5±0,3	1,4±0,1	1,0±0,1
NGAL, нг/мл	1803,4±51,3	1533,2±47,2 (p=0,018)	1228,4±45,2	1762,3±48,7	1674,4±43,2	1302,3±38,6

Примечание: p – достоверность различий в группах.

5

ВРАЧУ НА ЗАМЕТКУ

Таблица 2. Динамика показателей систолической функции левого желудочка сердца у больных с ОИМпST при КРС первого типа в результате цитопротективной терапии

Показатель	При поступлении, n=67	Основная группа (Мексидол® 750 мг/сут; 10-е сутки), n=34	Группа сравнения (без Мексидола®; 10-е сутки), n=20	КД отличий в группах (основная и сравнения)
Фракция выброса, %	49,8±7,8	52,1±2,3	50,9±1,2	p=0,031
Фракционная сократимость, %	31,8±7,9	34,3±2,9	32,6±1,2	p=0,028
Величина скорости циркулярного сокращения миокарда левого желудочка (VCF), окр/с	1,21±0,31	1,25±0,15	1,22±0,10	p=0,034

Примечание: р – достоверность различий в группах.

сукцината (Мексидол®) при подключении его к стандартной терапии больных с ОИМ, имеющих острое почечное повреждение (ОПП) [Н.Ю. Боровкова, А.А. Спасский, А.И. Ильина, 2017].

Известно, что ОПП является одним из серьезных осложнений ОИМ. По разным источникам литературы оно регистрируется от 9 до 73% случаев (С.Р. Parikh, 2008; А.М. Шутов, 2012; М.В. Мензоров, 2014). ОПП при ОИМ отягощает жизненный прогноз, обуславливает высокий риск смертности, увеличивает сроки госпитализации и повышает затраты на лечение (С.И. Рей, 2013). Можно предполагать, что при этом увеличение сердечного выброса будет положительно влиять на функциональное состояние почек при ОИМ. Вместе с тем ишемизированные структуры почки (вследствие резкого снижения сердечного выброса при ОИМ) могут быть защищены цитопротектором от окислительного стресса и повреждения. В данном случае патогенетически обоснованным может являться применение цитопротекторов с антиоксидантными свойствами.

Исследование было проведено на базе Нижегородского регионального сосудистого центра № 2 и отделения неотложной кардиологии ГБУЗ «Нижегородская областная клиниче-

ская больница им. Н.А. Семашко» (Нижний Новгород). В нем участвовал 91 пациент (61 мужчина и 30 женщин) с ОИМ с подъемом сегмента ST (ОИМпST) в возрасте 60,2±11,9 года.

физиологического раствора через 8 часов). Группу контроля (n=20) составили больные с ОИМпST, леченные согласно принятым стандартам. Эффект оценивали в динамике

Проведенная терапия Мексидолом® в дополнение к стандартной схеме лечения ОИМпST улучшала показатели сывороточного креатинина и биомаркеров ОПП (цистатин С и NGAL мочи) уже через 48 часов от начала терапии, сохраняя положительное действие через 10 дней.

Из них ОПП зарегистрировано в 54 случаях и 17 летальных исходов в первые сутки. Все выжившие пациенты с ОПП получали стандартную терапию и в том числе чрескожное коронарное вмешательство. Основной группе (n=34) к стандартной терапии добавляли 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат (Мексидол®, производство компании «Фарма-софт», Россия) парентерально внутривенно капельно в суточной дозе 750 мг на протяжении 10 дней (по 250 мг 3 раза в сутки на 100 мл

по результатам лечения, по показателям функционального состояния почек: сывороточного креатинина, цистатина С в плазме крови и нейтрофильного желатинозного липокаина (NGAL) мочи.

Частота ОПП у больных с ОИМпST по базальному (расчетному) креатинину регистрировалась до 65%. У этих пациентов отмечено повышение маркеров почечного повреждения – показателей цистатина С в 23% и NGAL мочи в 42% случаев.

Проведенная терапия Мексидолом® в дополнение к стандартной схеме лечения ОИМпST улучшала показатели сывороточного креатинина и биомаркеров ОПП (цистатин С и NGAL мочи) уже через 48 часов от начала терапии, сохраняя положительное действие через 10 дней (табл. 1). Это свидетельствовало о положительном действии Мексидола® на функциональное состояние почек у больных с ОИМпST.

Важным результатом исследования явилось то, что было получено положительное влияние на состояние систолической функции левого желудочка сердца. Так, цитопротективная терапия 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинатом (Мексидол®) улучшала показатели сократительной способности миокарда левого желудочка сердца у больных с ОИМпST при ОПП (табл. 2).

Оценивая положительное влияние Мексидола® на функциональное состояние почек при ОПП у больных с ОИМпST, следует предположить двоякий механизм его действия. С одной стороны, возможно, положительное влияние препарата на показатели гемодинамики при инфаркте миокарда и улучшение перфузии почек. С другой стороны, возможно непосредственное действие Мексидола® на клубочковую перфузию или эпителий почечных канальцев. Таким образом, в целом можно констатировать, что антиоксидант Мексидол® может оказывать цитопротективное действие на почки у больных с ОИМпST при ОПП.

В заключение хотелось бы отметить, что возможности цитопротективной и антиоксидантной терапии в области кардиологии еще до конца не раскрыты. Имеющийся опыт демонстрирует хорошие результаты применения их в лечении больных с ССЗ. Поэтому данное направление, несомненно, следует развивать. ■

📡

НОВОСТИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Обновленные рекомендации ESC/EAS Task Force 2017 по применению ингибиторов PCSK9 у пациентов с атеросклерозом и семейной гиперхолестеринемией Ulf Landmesser, M. John Chapman, Jane K. Stock et al.

На основании имеющихся на настоящий момент данных доказательной медицины ингибиторы PCSK9 следует назначать:

- Пациентам с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями очень высокого риска, у которых сохраняется повышенный уровень ЛПНП, несмотря на максимально переносимую дозу статина с или без эзетимиба.
- Пациентам с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями высокого риска, которые не переносят терапию как минимум тремя различными статинами и у которых повышен уровень ЛПВП.
- У больных семейной гиперхолестеринемией (СГХС), не имеющих клинического диагноза атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, у которых отмечается высокий сердечно-сосудистый риск и значительно повышен показатель ЛПНП, несмотря на максимально переносимую дозу статина и терапию эзетимибом.

Первым подходом к терапии таких пациентов должна быть статинотерапия, при недостижении целевого уровня ЛПНП целесообразно добавить к терапии эзетимиб (селективный ингибитор абсорбции холестерина). Такая комбинированная терапия обычно приводит к дополнительному снижению уровня ЛПНП на 19–23%, однако этого может быть недостаточно для пациентов очень высокого риска (им требуется снижение уровня более чем на 50% для достижения целевого уровня ЛПНП).

СГХС устанавливается на основании критериев Dutch Lipid Clinic Network (они включают указание в анамнезе семейной или персональной истории ранней атеросклеротической сердечно-сосудистой болезни, наличие сухожильных ксантом или роговичной дуги и повышенный уровень ЛПНП с или без генетического компонента).

У пациентов с гетерозиготной СГХС, которые не получают терапию, сердечно-сосудистый риск повышен в восемь раз и более. Обращает на себя внимание, что, несмотря на длительную высокодозовую терапию статинами, у асимптомных пациентов с СГХС сохраняется повышенный риск прогрессии атеросклеротических бляшек.

Выбор терапии у больных СГХС основан на уровне ЛПНП и наличии дополнительных факторов риска. Учитывая данные недавно опубликованного исследования SAFEHART, рекомендуют назначать терапию ингибитором PCSK9 у пациентов с уровнем ЛПНП >4,5 ммоль/л (180 мг/дл), несмотря на максимально переносимую дозу статина, плюс эзетимиб и пациентам с уровнем ЛПНП >3,6 ммоль/л (140 мг/дл) при наличии дополнительных факторов риска.

У всех больных СГХС целесообразно оценивать дополнительные факторы риска:

- сахарный диабет с поражением органов-мишеней (к примеру, с протеинурией);
- показатель липопротеина апоА >50 мг/дл;
- серьезные факторы риска (курение, гипертензия ≥160 и 100 мм рт. ст.); возраст >40 лет без терапии;
- ранний дебют атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний у родственников первой линии (мужчины <55 лет, женщины <60 лет).

Подробно рассматривается алгоритм мониторинга ЛПНП на фоне гиполипидемической терапии.

Ответ на терапию должен быть оценен на четвертой неделе. Как минимум необходимо определение уровня ЛПНП.

Необходимо помнить, что существуют несколько причин недостижения целевого уровня ЛПНП: фармакогенетические особенности, неспособность переносить адекватную дозу препарата и отсутствие приверженности лечению.

Следующим шагом является добавление к статину эзетимиба. Через четыре недели комбинированной терапии необходимо вновь оценить уровень ЛПНП и при отсутствии адекватного ответа на терапию рассмотреть возможность добавления ингибитора PCSK9.

У пациента, начавшего терапию ингибитором PCSK9, необходимо оценить ответ на терапию (уровень ЛПНП) через две

недели после первой инъекции как при введении препарата один раз в месяц, так и один раз в две недели (перед следующей инъекцией).

Согласно результатам исследований, после однократной инъекции алирокумаба или эволокумаба полное подавление PCSK9 происходит очень быстро и снижение ЛПНП отмечается на 11–15-й день.

В рекомендациях отмечается, что ответ на терапию аналогичен при различных режимах терапии: алирокумаб (75/150 мг каждые 2 недели) и эволокумаб (140 мг каждые 2 недели или 420 г 1 раз в месяц).

Источник: Eur Heart J. 2017 Oct 16. doi: 10.1093/eurheartj/ehx549

Перикардиальная жировая ткань регулирует гранулопозз, фиброз и сердечную функцию после инфаркта миокарда M. Horckmans, M. Bianchini, D. Santovito et al.

Перикардиальная жировая ткань содержит большое количество лимфоидных кластеров. В ходе исследования выяснялось, какую роль играют эти кластеры в процессах восстановления после инфаркта миокарда. В лабораторных и клинических условиях изучались перикардиальные клеточные механизмы, включенные в репарацию миокарда после инфаркта. Изучались кластеры В-лимфоидных клеток локально, а также в селезенке и лимфоцитах. У пациентов с ИБС выявлена достоверно большая плотность В-лимфоцитов в перикардиальной жировой ткани по сравнению с контрольной группой. Показано координирующее значение перикардиальной жировой ткани в регуляции миграции лимфоидных клеток, гранулопозза и активности дендритических клеток. Удаление жировой ткани перикарда у мышей приводило к уменьшению фиброза и увеличению фракции выброса, влияя, таким образом, на исходы после инфаркта миокарда.

Источник: Circulation. 2017 Nov 22. pii: CIRCULATIONAHA.117.028833. doi: 10.1161

МЕКСИДОЛ®

этилметилгидроксипиридина сукцинат



Реклама.

Препарат выбора №1, 2014¹



- 1. Референтный (оригинальный) препарат^{3, 4}
- 2. Протоишечическое действие, антигипоксантаый и антиоксидантаый эффекты^{5, 6}
- 3. Максимальное количество показаний в инструкции по медицинскому применению (для соответствующих лекарственных форм препаратов с группировочным наименованием "этилметилгидроксипиридина сукцинат")^{7, 9, 10}
- 4. Инъекционная и таблетированная лекарственные формы, возможность последовательной терапии^{8, 9, 10}
- 5. Возможность использования максимальной суточной дозировки при парентеральном введении и приеме per os^{7, 9, 10}

1. Награда Russian Pharma Awards 2014 за достижения в области фармации. 1 место в номинации «Препарат выбора при лечении ишемических расстройств, вызванных спазмом сосудов головного мозга». 2. Премия Молекула жизни® за достижения в области фармации в номинации Препарат года, 2016 г. Учредитель премии: Российское научное медицинское общество терапевтов (РНМОТ). 3. Письмо Минздрава России № 20-3/1262 от 19.09.2016 г., Письмо ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 13586 от 09.09.2016 г. Данные находятся в досье компании. 4. Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. N 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (ред. от 03.07.2016 г.). 5. Погорелый В.Е., Арлыт А.В., Гаевый М.Д. с соавт. Экспериментальная и клиническая фармакология, 1999, Том 62, №5, стр.15-17. 6. Нечипуренко Н.И., Василевская Н.А. с соавт. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2006, Приложение 1. 7. Инструкция по медицинскому применению препаратов с группировочным наименованием: этилметилгидроксипиридина сукцинат. Источник информации: Государственный реестр лекарственных средств, www.grls.rosminzdrav.ru, на 30.05.2017 г. 8. Стаховская Л.В., Шамалов Н.А., Хасанова Д.Р., Мельникова Е.В. с соавт. Журнал неврологии и психиатрии, 2017; 3 (2):55-64. 9. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Мексидол®, раствор для в/в и в/м введения 50 мг/мл Р N002161/01 от 14.03.2008 г., дата переоформления 17.10.2016 г. 10. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Мексидол®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 125 мг ЛСР-002063/07 от 09.08.2007 г., дата переоформления 08.12.2015 г. 11. Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2017 год, распоряжение Правительства РФ от 28.12.2016 г. №2885-р. 12. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 29.12.2012 г. N 1740н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при инфаркте мозга».

Рег. №: таблетки, покрытые пленочной оболочкой 125 мг - ЛСР-002063/07 от 09.08.2007 г., дата переоформления 08.12.2015 г.

Рег. №: раствор для в/в и в/м введения 50 мг/мл - Р N002161/01 от 14.03.2008 г., дата переоформления 17.10.2016 г.

Информация предназначена для специалистов здравоохранения. Перед назначением ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению.

ООО «Векторфарм», 121069, г. Москва, Новинский бульвар, д. 18, стр. 1, помещение VIII, тел: +7 (495) 626-47-50.

ООО «ВЕКТОРФАРМ»
дистрибьютор лекарственных препаратов
ООО «НПК «ФАРМАСОФТ»

