

¹ГБОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия»
Минздрава России, Владикавказ, Россия

²ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет»
Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

**Влияние ремаксола
на содержание гомоцистеина
у больных острым
инфарктом миокарда
с реперфузионным синдромом**

Авсарагова А.З.¹, Астахова З.Т.¹, Женило В.М.²

УДК 616.127-005.8; 616.035.1; 616-085

Снижение смертности от острого инфаркта миокарда зависит от быстрейшего восстановления кровотока в очаге поражения. Целью работы являлось выяснение на 122-х больных кардиологического отделения РКБ г. Владикавказа, с впервые установленным диагнозом острым инфарктом миокарда, осложненного сердечной недостаточностью II и III степени, влияния тромболитической терапии, включающей 400 мл ремаксолола, на содержание в плазме крови гомоцистеина, определенного методом хемилюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах до лечения, через 1 и 24 час после начала лечения, и на 7 сутки. Содержание гомоцистеина при стандартной интенсивной тромболитической терапии оставалось высоким, особенно у больных с III степенью сердечной недостаточности, а при добавлении ремаксолола уровень аминокислоты к седьмым суткам снизился у всех больных.

Рецензенты:

Тотров И.Н., д.м.н., зав. кафедрой внутренних болезней № 1 ГБОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ, г. Владикавказ;

Гатагонова Т.М., д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней № 3 ГБОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ, г. Владикавказ.

Изучение клиники, диагностики и профилактики острого инфаркта миокарда, несмотря на значительное количество проводимых научных исследований, и внедрений новых технологий в его лечение, остается самым приоритетным направлением современной медицины вследствие того, что большая часть смертности в мире (в России 57 %) приходится именно на сердечно-сосудистые заболевания. По данным ВОЗ в США за год диагноз острого инфаркта миокарда выставляется почти миллиону человек (в России около 600 тысяч), из которых умирают до 250 тысяч, причем половина из них еще на догоспитальном уровне. Основную задачу, которую ставят перед собой кардиологи, состоит в скорейшем восстановлении кровотока в очаге поражения для предотвращения некротического процесса и распада миокарда [4, 5, 6]. Большое значение уделяют таким методам лечения, которые позволят либо уменьшить необходимость миокарда в кислороде, но при этом, не ухудшая состояние пораженного участка, либо наладить кровообращение в нем, чтобы увеличить доставку кислорода и ускорить нормализацию процессов метаболизма в этом участке сердечной мышце. И в этой связи в настоящее время в условиях ишемии миокарда тромболитической терапии, с условием, что нет явных противопоказаний к ней, отводится важная роль [1, 3].

Несмотря на то, что препарат отечественного производства ремаксол, в состав которого входят такие физиологически активные вещества как янтарная кислота, метионин, инозин и никотинамид, является гепатопротектором и применяется при различных поражениях печени, но в результате того, что он ускоряет переход анаэробных процессов в аэробные, и благодаря увеличению синтеза макроэргических соединений, улучшает энергетическое обеспечение, мы посчитали возможным его применение при проведении стандартной тромболитической терапии у больных с острым инфарктом миокарда. В настоящее время все большее внимание уделяется роли гомоцистеина (аминокислота, образующаяся внутриклеточно из метионина в результате ферментативного переноса сульфатной группы или реметилирования в присутствии витаминов группы В₆, 9, 12) в увеличении риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, так как гипергомоцистеинемия встречается более чем у 60 % больных ишемической болезнью сердца [2, 7, 8]. Повышение содержания гомоцистеина в крови, обусловленное различными факторами, в том числе и врожденной ферментативной недостаточностью, вызывает повреждение и дисфункцию эндотелий сосудов, увеличение пролиферации и активность гладкомышечных клеток, с последующей вазоконстрикцией, а стимулирование тромбообразования, вследствие активации свертывающей системы крови и агрегации кровяных пластинок, ухудшит проходимость сосудов и способность гомоцистеинемии усиливать окислительный стресс, дополнит негативную картину повреждений сосудов [2]. И все это будет ускорять развитие различных сердечно-сосудистых заболеваний. Поэтому **целью** нашей работы было выяснение влияния применения цитопротектора ремаксолола на содержание гомоцистеина при проведении тромболитической терапии у больных с острым инфарктом миокарда, осложненного сердечной недостаточностью.

Материалы и методы исследования

Полученные результаты основаны на клинических наблюдениях 122-х больных (25 женщин и 97 мужчин, в возрасте 50-70 лет) кардиологического отделения РКБ г. Владикавказа, которым впервые был установлен диагноз острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST и по классификации Killip, осложненный острой сердечной недостаточностью II-III степени. В первые же сутки начала заболевания все больные поступали в стационар, где они в течение 2-3-х часов проходили необходимые лабораторные и электрокардиографические исследования, а затем им начинали проводить тромболитическую терапию.

Пациенты были разбиты на контрольную группу, состоящую из 58 больных, получавших стандартный метод лечения, и опытную группу – из 64 человек, лечение которых осуществлялось по разработанному нами методу. При этом каждая группа, в зависимости от степени тяжести острой сердечной недостаточности, была разделена на две подгруппы (контрольная – по 29 человек со II ст. и III ст., опытная – 29 больных со II ст. и 35 с III ст. тяжести).

Предложенная нами метаболическая тромболитическая терапия на догоспитальном уровне начиналась внутривенным медленным (3-5 мл/мин) введением 10 мл цитофлавина, разведенного в 200 мл 5 % раствора глюкозы, а в кардиологическом отделении в течение пяти дней вводились тенектеплазы в дозе 0,5-0,7 мг/кг массы и 400 мл ремаксол со скоростью 3-4 мл/мин под контролем давления и диуреза, а через 6-8 часов повторно 10 мл цитофлавин, но уже разведенного в 100 мл глюкозы.

Гемодинамику у всех больных, с регистрацией импедансной кардиограммы, контролировали на аппарате «Диамант-М» (Россия) перед началом терапии, через 30 и 60 минут, и через 3 часа после проведения стандартной тромболитической и цитопротекторной интенсивной терапии.

Суммарное содержание гомоцистеина в сыворотке крови (связанное с белком, окисленное до сульфида и свободные формы) определяли высокочувствительным (точность 1 мкмоль/л) методом хемилюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах до лечения, через 1 час после интенсивной терапии, через 24 часа и на 7 сутки.

Полученные результаты обрабатывались методом вариационной статистики с использованием программ Microsoft Excel и Statistica 6.0. Степень достоверности отличий оценивалась по t-критерию Стьюдента.

Полученные результаты и их обсуждение

Для количественной оценки концентрации гомоцистеина мы использовали критерии, разработанные С. Warren и N. Refsum [9, 10], 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 гипергомоцистеине-

мия. Исходя из того, что референсные значения содержания гомоцистеина в плазме крови составляют для мужчин 5,46-16,20 мкмоль/л и 4,44-13,56 мкмоль/л для женщин, то есть гендерные отличия не столь выражены, результаты группы сравнения, куда входили здоровые лица примерно такого же возраста, как и больные, мы объединили, получив среднестатистическое значение в $9,43 \pm 1,25$ мкмоль/л.

Динамика изменения уровня гомоцистеина у больных острым инфарктом миокарда при стандартной интенсивной терапии представлена в таблице, где показано, что у больных со II степенью тяжести острой сердечной недостаточности содержание этой аминокислоты в плазме крови до начала стационарной стандартной тромболитической терапии было на 35,52 % больше результатов здоровых лиц, а через один час после начала лечения отличия стали статистически значимыми ($p < 0,001$), увеличившись на 85,47 %.

**Динамика изменения уровня гомоцистеина
у больных острым инфарктом миокарда
при тромболитической стандартной и интенсивной терапии ($M \pm m$, p)**

Здоровые лица	Группы и подгруппы		До тромболитической терапии	После тромболитической терапии		
				через 1 час	через 24 часа	через 7 дней
$9,43 \pm 1,25$ мкмоль/л	I	II ст. (n=13)	$12,75 \pm 1,24$	$17,49 \pm 1,08$ $p < 0,001$	$15,01 \pm 1,12$ $p < 0,002$	$13,51 \pm 1,16$ $p < 0,05$
		III ст. (n=14)	$28,52 \pm 1,34$ $p < 0,001$	$30,55 \pm 1,82$ $p < 0,001$	$29,5 \pm 1,47$ $p < 0,001$	$25,3 \pm 1,52$ $p < 0,001$
	II	II ст. (n=16)	$13,07 \pm 1,45$	$16,51 \pm 1,13$ $p < 0,001$	$13,21 \pm 1,26$ $p < 0,05$	$10,64 \pm 1,13$
		III ст. (n=15)	$27,64 \pm 1,24$ $p < 0,001$	$29,34 \pm 1,52$ $p < 0,001$	$26,13 \pm 1,45$ $p < 0,001$	$12,54 \pm 1,73$

Повышение этого показателя, очевидно, связано с тем, что за такое короткое время тромболитическая терапия еще не может вызвать изменений, способных отразиться на содержании гомоцистеина, и оно продолжало нарастать. А спустя сутки его уровень, хоть и не столь значительно, но все-таки начал уменьшаться и отличие от результатов здоровых лиц уже было на 59,17 % ($p < 0,002$), а к седьмым суткам после пятикратного проведения тромболитической терапии содержание гомоцистеина, равное $13,51 \pm 1,16$ мкмоль/л, уже было на 22,76 % меньше результата после начала тромболитического лечения ($p < 0,05$).

У больных с III степенью тяжести содержание гомоцистеина как до начала лечения, так и в течение суток после интенсивной терапии оставалось высоким (в 3,02, 3,24 и 3,13 раза больше, чем у здоровых лиц), и даже к

седьмым суткам превышение было в 2,68 раз ($p < 0,001$). И если проводить сравнение содержания гомоцистеина у больных II и III степени тяжести сердечной недостаточности при завершении тромболитической терапии на седьмые сутки ($13,51 \pm 1,16$ и $25,3 \pm 1,52$ мкмоль/л), то отличие между ними в 1,87 раза. То есть с нарастанием общей тяжести состояния больных концентрация гомоцистеина в плазме крови увеличивается, а проводимая традиционная тромболитическая терапия не оказывает нормализующего влияния на его содержание, что, учитывая эффекты гипергомоцистеинемии, можно иметь негативные последствия для больных с острым инфарктом миокарда в плане дальнейшего ухудшения их состояния.

Проводя анализ динамики изменения содержания гомоцистеина в плазме крови пациентов II и III степени тяжести, наряду с интенсивной терапией дополнительно получавших ремаксол, можно отметить, что как до лечения, так и через один час после его начала, уровень аминокислоты был примерно одинаковым (таблица), а через 24 часа и особенно к седьмым суткам отличия стали существенными и имели положительный эффект, в том числе и у больных с III степенью, когда уровень гомоцистеина снизился до $12,54 \pm 1,73$ мкмоль/л, что было в два раза меньше, чем у пациентов, получавших обычную интенсивную тромболитическую терапию. Таким образом, проводимая нами метаболическая поддержка ремаксолом, снижая гипергомоцистеинемию, будет уменьшать риск развития эндотелиальной дисфункции и, возможно, ускорит реканализацию инфаркт-ответственной артерии, что, несомненно, имеет положительное прогностическое значение при лечении больных с острым инфарктом миокарда.

Список литературы

1. Алтарев С.С., Барабаш О.Л., Помешкина С.А. и др. Причины отказа от проведения реперфузионной терапии у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом ST // Кардиология. — 2012. — № 6. — С. 4-9.
2. Маслов А.П., Тепляков А.Т., Кузнецова А.В. Гипергомоцистеинемия и повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений у больных ишемической болезнью сердца с атерогенной гиперхолестеринемией // Сибирский медицинский журнал. — 2009. — № 4. — С. 18-24.
3. Попонина Т.М., Попонин Ю.С., Васильев А.Г. Риск и выгода перфузионных стратегий в лечении больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST // Российский кардиологический журнал. — 2010. — № 5. — С. 103-116.
4. Симоненко В.Б., Голиков А.П., Спаский А.А. Влияние метаболической терапии на коронарный кровоток у больных острым инфарктом миокарда // Российский кардиологический журнал. — 2010. — № 5. — С. 91-97.
5. Спаский А.А. Возможности восстановления коронарного кровообращения и профилактика реперфузионного повреждения миокарда у больных острым инфарктом миокарда // Фарматека. — 2010. — № 3. — С. 95-100.
6. Шайдулина А.И. Перспективная оценка методов раннего лечения больных инфарктом миокарда // Казанский медицинский журнал. — 2010. — Т. 91. — № 4. — С. 476-479.
7. Faria-Neto J.R., Chagas A.C., Bydlowski S.P. et al. Hyper homocysteinemia in patients with coronary artery disease // Braz J Med.Biol.Res. - 2006. - Vol. 39. No. 4. - P. 455-463.
8. Kazemi M.B., Eshraghian K., Omrani G.P. et al. Homocysteine level and coronary artery disease // Angiology. — 2006. — Vol. 57. No.1. — P. 9-14.
9. Refsum H. Homocysteine B vitamins and cfrdiovascular disease / H. Refsum, A. D. Smith // N. Engl. J. Med. — 2006. — Vol. 355. — P. 1567-1577.
10. Warren C. Emergem cardiovascular risk factor: Homocysteine // Prog. Cardiovasc. Nurs. 2002. — Vol. 17. — P. 35-41.

РЕМАКСОЛ®

(REMAXOL®)

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства
охорони здоров'я України
21.09.2015 № 614
Реєстраційне посвідчення
№ UA/14648/01/01

Склад:

діючі речовини: 1 л розчину містить кислоти янтарної – 5,280 г; меглюміну – 8,725 г; інозину – 2,000 г; метіоніну – 0,750 г; нікотинаміду – 0,250 г;

допоміжні речовини: натрію хлорид, натрію гідроксид, калію хлорид, магнію хлорид гексагідрат, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий безбарвний розчин зі слабким характерним запахом.

Фармакотерапевтична група. Гепатотропні засоби. Код АТХ. А05В А.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. РЕМАКСОЛ® – збалансований інфузійний розчин, який чинить гепатопротекторну дію. Під дією препарату прискорюється перехід анаеробних процесів в аеробні, поліпшується енергетичне забезпечення гепатоцитів, збільшується синтез макроергів, підвищується стійкість мембран гепатоцитів до перекисного окислення ліпідів, відновлюється активність ферментів антиоксидантного захисту. РЕМАКСОЛ®

- знижує цитоліз, що проявляється в зниженні індикаторних ферментів: аспартат-амінотрансфераз, аланінамінотрансфераз;
- сприяє зниженню білірубину і його фракцій, покращує екскрецію прямого білірубину в жовч. Знижує активність екскреторних ферментів гепатоцитів – лужної фосфатази і гамма-глутамілтранспептидази, сприяє окисленню холестерину в жовчні кислоти;
- не пригнічує цитохроми, що відповідають за метаболізм лікарських препаратів (СYP 1A2, СYP 3A4, СYP 2C9, СYP 2C19, СYP 2D6);
- не скасовує протипухлинну дію цитостатиків (препарати платини, антиметаболіти, алкалоїди), не посилює їх токсичну дію на організм, не стимулює ріст пухлин.

Фармакокінетика. При внутрішньовенному краплинному введенні природні компоненти, що входять до складу, включаються в клітинний метаболізм і швидко утилізуються. Продукти метаболізму виводяться з сечею і не накопичуються в організмі.

При внутрішньовенній інфузії зі швидкістю близько 2 мл/хв янтарна кислота утилізується практично миттєво і в плазмі крові не визначається.

Інозин метаболізується в печінці з утворенням глюкуронової кислоти й подальшим її окисненням. У незначній кількості виділяється нирками.

Нікотинамід швидко розподіляється по всіх тканинах, проникає крізь плаценту й у грудне молоко, метаболізується в печінці з утворенням N-метилнікотинаміду, виводиться нирками.

При одноразовому інфузійному введенні зі швидкістю 60 крапель на хвилину препарату обсягом 400 мл:

- для кислоти янтарної: $C_{max}=5,9\pm 0,8$ мкг/мл, $T_{max}=15,0\pm 00,0$ хв, $AUC_{0-t}=685,21\pm 144,5$ мкг*хв/мл, $C_{max}/AUC_{0-t}=0,009\pm 0,001$ хв-1;
- для інозину: $C_{max}=173,9\pm 62,9$ нг/мл, $T_{max}=2,6\pm 0,5$ год, $AUC_{0-t}=6014,3\pm 2243,2$ нг*год/мл, $C_{max}/AUC_{0-t}=0,0291\pm 0,0019$ год-1;
- для метіоніну: $C_{max}=5,9\pm 0,8$ мкг/мл, $T_{max}=2,2\pm 0,2$ год, $AUC_{0-t}=142,9\pm 20,6$ мкг*год/мл, $C_{max}/AUC_{0-t}=0,0418\pm 0,0033$ год-1;
- для S-аденозил-L-метіоніну: $C_{max}=61,4\pm 9,0$ нг/мл, $T_{max}=4,0\pm 0,8$ год, $AUC_{0-t}=142,9\pm 20,6$ нг*год/мл, $C_{max}/AUC_{0-t}=0,0435\pm 0,0091$ год-1;
- для нікотинаміду: $C_{max}=73,1\pm 14,8$ мкг/мл, $T_{max}=2,6\pm 0,3$ год, $AUC_{0-t}=2401,4\pm 714,9$ мкг*год/мл, $C_{max}/AUC_{0-t}=0,0314\pm 0,0051$ год-1.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Порушення функції печінки внаслідок гострого чи хронічного її пошкодження (токсичні, алкогольні, медикаментозні гепатити);
- Комплексне лікування вірусних гепатитів (додатково до етіотропної терапії).

Протипоказання.

Індивідуальна чутливість до компонентів препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Кислота янтарна, інозин, нікотинамід сумісні з іншими лікарськими засобами.

Інозин при одночасному застосуванні з серцевими глікозидами може попереджати виникнення аритмій, підсилювати позитивну інотропну дію.

При одночасному застосуванні інозину з бета-адреноблокаторами ефект інозину не зменшується. Інозин може посилювати ефекти гепарину, збільшуючи тривалість його дії.

Можливе одночасне застосування з нітрогліцерином, ніфедипіном, фуросемідом, спіронолактоном. Несумісний в одній ємності з алкалоїдами: при взаємодії з ними відбувається відділення основи алкалоїду та утворення нерозчинних сполук. З таніном утворює осад. Несумісний з кислотами та спиртами, солями важких металів. Несумісний з вітаміном В6 (піридоксину гідрохлоридом) через дезактивацію обох сполук.

Зменшує й попереджає побічні ефекти хлорамфеніколу (порушення гемопоезу, неврит зорового нерва).

Сумісний з препаратами, що стимулюють гемопоез, антигіпоксичними засобами, анаболічними стероїдами.

Особливості застосування. З обережністю: нефролітіаз, подагра, гіперурикемія.

Застосування у період вагітності або годування груддю. Протипоказано.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Препарат застосовується тільки в умовах стаціонару. У разі виникнення запаморочення утриматись від керування автотранспортом та іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози: РЕМАКСОЛ® вводять тільки внутрішньовенно крапельно в добовій дозі від 400 мл до 800 мл протягом 3–12 днів, залежно від тяжкості захворювання. Швидкість введення 40–60 крапель (2–3 мл) на хвилину.

Діти. Протипоказано.

Передозування. Відомості про передозування препарату відсутні.

Побічні реакції.

При швидкому введенні розчину можлива поява небажаних реакцій (гіперемія шкірних покривів різного ступеня, відчуття жару, подразнення в горлі, сухість у роті), це не потребує відміни препарату. Можливі алергічні реакції у вигляді висипання і свербіжу, які усуваються застосуванням антигістамінних препаратів. До рідкісних небажаних реакцій належать нудота, головний біль і запаморочення.

Через активацію препаратом аеробних процесів в організмі можливе зниження концентрації глюкози і збільшення рівня сечової кислоти в крові.

Термін придатності. 3 роки. Не застосовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови зберігання. В захищеному від світла місці при температурі не вище 25 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Несумісність. Не рекомендується змішувати в одному флаконі з іншими лікарськими засобами для внутрішньовенного введення.

Упаковка. Флакон скляний по 400 мл, у пачці з картону.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ТОВ «Науково-технологічна фармацевтична фірма «ПОЛІСАН» (ТОВ «НТФФ «ПОЛІСАН»), Російська Федерація.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Російська Федерація, 192102, м.Санкт-Петербург, вул.Салова, 72, к.2, літ.А, т./ф.(812)710-82-25