

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

НА ПРАВАХ РУКОПИСИ

УДК: 616.132.2-008.64:615.2/3

АББОСОВ АЗИЗ КОБИЛОВИЧ

**Клинико-гемодинамическая эффективность применения фруктозо-1,6-
дифосфата у больных с острым коронарным синдромом**

5А 720105 – «КАРДИОЛОГИЯ».

ДИССЕРТАЦИЯ НАПИСАНА ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ
АКАДЕМИЧЕСКОЙ СТЕПЕНИ МАГИСТРА

Научный руководитель:
доцент Гаффарова Ф.К.

Ташкент - 2013 год

Аннотация.

ЮИК даволаш кўп вақтдан бери кардиогемодинамикани яхшилаш билан боғлиқ бўлган. Маълумки ананавий даволаш усуллари миокардни кислородга бўлган эҳтиёжини камайтиришга ва кардиомиоцитларга кислород келишини кўпайтиришга қаратилган. Гемодинамик кўрсаткичларга таъсир қилувчи препаратлар стенокардия хуружини профилактикасида эффектив лейкин миокардни ишемик узгариш оқибатларидан сақламайди.

Шунинг учун охириги вақтда фармакологлар, фармацевтлар ва клиницистларнинг илмий изланишлари миокарда метаболик бузилишни, кардиомиоцит мембранасидаги ионли гомеостазни тиклашга ва миокарддаги кайтмас жараёни ривожланишига тўсқинлик қилувчи кардиометаболик препаратларни кашф қилишга қаратилган.

Хозирги вақтда юрак қон томир тизими касалликларни даволашда метоболик терапиянинг ўрни ортиб бормокда ва умумжахон таъвсияга кирмокда.

Илмий ишим FDP ва НЕОТОН ни ўткир коронар синдромли беморларда клиник ва гемодинамик эффективлигини аниқлаш билан боғлиқ.

Метаболик хусусиятга эга булган препаратлар FDP ва НЕОТОН ни стандарт терапия фонида қўллаш натижасида ўткир коронар синдромли беморларда клиник холатни яхшилаш, ўткир коронар синдромни ностабил стенокардияга трансформациясини кўпайиши ва миокард инфарктига ўтишини камайиши кузатилди.

Аннотация

Лечение ишемической болезни сердца (ИБС) продолжительное время рассматривалось с позиций улучшения кардиогемодинамики. Известно, что патогенетически обусловленное действие традиционных лечебных средств направлено на снижение потребности миокарда в кислороде или на увеличение поступления кислорода в кардиомиоцит. Препараты, которые влияют на гемодинамические параметры, эффективны, когда речь идет о профилактике приступов стенокардии, но фактически не защищают клетку миокарда от ишемических изменений.

Вот почему в последние десятилетия научный поиск фармакологов, фармацевтов и клиницистов был направлен на синтез, создание и внедрение в медицинскую практику кардиопротекторов, которые успешно устраняют нарушение клеточного метаболизма, ионного гомеостаза и функций мембран кардиомиоцитов, предупреждая развитие необратимых процессов в миокарде. И на сегодняшний день метаболическая терапия полноправно заняла ведущее место в схемах лечения сердечно-сосудистой патологии, войдя в международные рекомендации. В научном исследовании оценена клинической и гемодинамической эффективности известных корректоров метаболического действия фруктозо – 1,6 – дисфосфата (FDP) и НЕОТОНа у больных с острым коронарным синдромом на фоне стандартной терапии ОКС. В результате применение метаболических препаратов FDP и НЕОТОН в комплексе лечения ОКС приводит к более выраженному улучшению клинического состояния больных, увеличению числа трансформации ОКС в НС и уменьшению в инфаркт миокарда, как без зубца Q, так и с зубцом Q.

Summary.

Treatment of coronary heart disease (CHD) for a long time been considered from the standpoint of improving cardiac hemodynamics. It is known that the pathogenesis caused by the action of conventional therapeutic agents aimed at reducing myocardial oxygen demand or increase the supply of oxygen to the cardiomyocyte. Drugs that affect the hemodynamic parameters are effective when it comes to preventing angina attacks, but do not actually protect the myocardium from ischemic cell change. That is why in recent decades scientific research pharmacologists, pharmacists and clinicians was aimed at synthesis, with – building and introduction into medical practice cardioprotectors funds that successfully eliminate the disturbance of cellular metabolism, ion homeostasis and function of the membranes of cardiomyocytes, preventing the development of irreversible processes in the myocardium. And today, metabolic therapy rightfully taken a leading place in treatment regimens for cardiovascular disease, entering into international rekomendatsii. Scientific study evaluated the clinical and hemodynamic efficiency of the known offsets metabolic action of fructose - 1.6 - disfosfata (FDP) and in patients with neoton acute coronary syndrome in the standard therapy of ACS. As a result, the use of metabolic products and FDP neoton ACS treatment of the complex leads to a pronounced improvement of the clinical condition of patients, an increase in the number of transformation ACS in NA and a reduction in myocardial infarction, a tooth without Q, with a tooth and Q.

ОГЛАВЛЕНИЕ.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1. Доклада Президента РУз И.А. Каримова на международном симпозиуме «Здоровая мать – здоровый ребенок».....	12
1.2. Острый коронарный синдром	14
1.3. Реологические свойства крови при ОКС.....	23
1.4. Гемодинамические изменения при ОКС.....	24
1.5. Роль метаболической терапии при ОКС.....	26
Выводы к главе I.....	44
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	45
2.1. Клиническая характеристика обследованных больных.....	45
2.2. Методы обследования	47
Выводы к главе II.....	52
ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЯ	53
3.1. Результаты анкетирования больных ОКС.....	53
3.2. Анализ ЭхоКГ исследования больных ОКС	55
3.3. Результаты показателей липидного спектра.....	59
3.4. Результаты показателей ПОЛ.....	60
Выводы к главе III	67
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	69
ВЫВОДЫ	73
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	74
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ	75
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	76

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

FDP - ФДП - фруктозо - 1,6 - дисфосфат
АБ - атеросклеротическая бляшка
АГП - антигипертензивные препараты
АД - артериальное давление
АО - Аорта
АТФ - аденозинтрифосфат
ГИК - глюкозо-инсулино-калиевая смесь
ГЛЖ - гипертрофия левого желудочка
ДАД - диастолическое артериальное давление
ДД - диастолическая дисфункция
ДЛ - дислипидемия
ЗГТ - заместительная гормонотерапия
иАПФ - ингибиторы ангиотензин превращающего фермента
ИБС - ишемическая болезнь сердца
ИМ - инфаркт миокарда
ИМБПСТ - инфаркт миокарда без подъема S-T
ИМ - инфаркт миокард
ИММЛЖ - индекс массы миокарда левого желудочка
КА - коронарная артерия
КДО - конечно диастолический объём
КДР - конечно диастолический размер ЛЖ
КСО - конечно-систолический объём
КСР - конечно-систолический размер ЛЖ
ЛЖ - левый желудочек
ЛП - Левое предсердие
МЖП - межжелудочковая перегородка

ММЛЖ - масса миокарда левого желудочка
НС - нестабильная стенокардия
ОКС - острый коронарный синдром
ОХС - общий холестерин
ПЖ - правый желудок
РААС - ренин - ангиотензин - альдостероновая система
САД - систолическое артериальное давление
САС - симпато - адреналовая система
СЖК - свободных жирных кислот
ССЗ - сердечно-сосудистые заболевания
ТГ - триглицериды
УО - ударный объём
ФВ - фракция выброса
ФР - факторы риска
ФУ - фракция укорочения
АГ - артериальная гипертензия
ФФК - фосфофруктокиназы
ХОБЛ - хроническая обструктивная болезнь легких
ХС ЛПВП - холестерин липопротеидов низкой плотности
ХС ЛПНП - холестерин липопротеидов высокой плотности
ХСН - хроническая сердечная недостаточность
ЭХОКГ - эхокардиография

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность. В настоящее время сердечно - сосудистые заболевания, в том числе ишемическая болезнь сердца (ИБС), занимают ранговое место в структуре заболеваемости и смертности населения трудоспособного возраста, обуславливая более половины всех случаев смерти и треть причин инвалидности в большинстве развитых странах мира (Оганов Р.Г. 1999, Hoogwerf В.Ј. 2000, Курбанов Р.Д. 2007).

Наиболее тяжелые проявления данной патологии, такие как нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда, внезапная коронарная смерть и сердечная недостаточность, обуславливают высокую актуальность и социальную значимость данной проблемы (Williams S.V. 2001, Бобров В.О. 2004).

«Острый коронарный синдром — любая группа клинических признаков или симптомов, позволяющих подозревать острый инфаркт миокарда (ОИМ) или нестабильную стенокардию (НС). Включает в себя ОИМ; ИМ с подъемом ST (ИМПST); ИМ без подъема ST (ИМБПST; ИМ, диагностированный по изменениям ферментов, по биомаркерам, по поздним ЭКГ признакам, и НС».

Суть подхода к диагностике и лечению острого коронарного синдрома (ОКС) хорошо выразили S.I. Brener, E.I. Topol: «Быстрое определение пациентов высочайшего риска важно для индивидуализированной терапии, чтобы улучшить исход» .

При ОКС создается парадоксальная ситуация, когда экстренно назначенное лечение предшествует установлению окончательного диагноза. Стремительно разворачивающаяся динамика заболевания требует принятия неотложных мер, когда промедление смерти подобно, что и вызвало к жизни как промежуточный финиш диагноз ОКС. Статистика подтверждает огромный риск в первые часы и дни возникновения ОКС.

Критическое время, определяющее дальнейшую динамику состояния больного, своего рода *dead line*, когда должно намечаться направление терапии, обычно ограничено рамками 48 ч от начала болевого приступа. Именно в этот период главная опасность — вероятность развития инфаркта, и в ходе обследования и неотложной терапии необходимо определять динамику этой вероятности.

Основной целью лечения больных острым коронарным синдромом без стойкого подъема сегмента RS–T, который в дальнейшем трансформируется в НС, является снижение риска возникновения ИМ и внезапной смерти и уменьшение последствий острой распространенной ишемии миокарда ЛЖ (нарушений ритма и проводимости, прогрессирования СН и др.).

Согласно рекомендациям Европейского кардиологического общества (2000 г.) и Российским рекомендациям комитета экспертов ВНОК (2001 г.), с этой целью могут использоваться медикаментозные антиишемические (антиангинальные) ЛС, антитромбиновые препараты, антитромбоцитарные агенты и немедикаментозная коронарная реваскуляризация.

Следует подчеркнуть, что при остром коронарном синдроме без стойкого подъема сегмента RS–T, т.е. у подавляющего большинства больных НС, не рекомендуется применение тромболитической терапии, поскольку, увеличивая риск геморрагических осложнений, этот метод лечения не снижает смертность и частоту развития ИМ, а по некоторым данным даже увеличивает их.

Совершенно иной подход прослеживается в отношении больных острым коронарным синдромом со стойким подъемом сегмента RS–T или —новой блокадой ножки пучка Гиса, при котором этот способ лечения является методом выбора.

Лечение больных перечисленными способами должно быть начато незамедлительно, как только по клиническим данным и результатам ЭКГ-исследования в покое складывается впечатление о наличии острого коронарного

синдрома с и без стойкого подъема сегмента RS–T (наиболее характерного для ИС) и проведена клиническая оценка риска возникновения ИМ и внезапной смерти. При возобновлении приступов болей показан прием нитроглицерина, включая его внутривенное введение, а при необходимости — применение внутривенных инфузий β -адреноблокаторов и наркотических анальгетиков.

В лечении ОКС особое место занимает метаболические корректоры или медикаменты метаболического воздействия. Эти медикаменты являются эффективными средствами в лечении коронарной болезни сердца, так как их действие основано на положительном влиянии на энергетический обмен веществ.

Цель. Изучение сравнительной клинической и гемодинамической эффективности известных корректоров метаболического действия фруктозо – 1,6 – дисфосфата (FDP) и неотона у больных с острым коронарным синдромом на фоне стандартной терапии ОКС.

Задачи исследования:

1. Оценка клинической эффективности препарата FDP и неотона у больных с острым коронарным синдромом с и без ST элевацией.
2. Оценка гемодинамической эффективности препарата FDP и неотона у больных с острым коронарным синдромом с и без ST элевацией.
3. Изучение влияния препарата FDP и неотона на реологические свойства крови у больных с острым коронарным синдромом с и без ST элевацией.

Научная новизна. В данной работе будет изучены изменения клинических и гемодинамических показателей у больных с острым коронарным синдромом с и без ST элевацией при применении в комплексе лечения FDP и неотона. Будет также оцениваться реологические свойства крови у больных с острым коронарным синдромом с и без ST элевацией при применении препарата FDP на фоне стандартной терапии.

Практическая значимость. Установлена метаболическая кардиопротективная эффективность препарата FDP на фоне применения стандартной терапии ОКС и рекомендовано применение этого препарата практическому здравоохранению при лечении больных ОКС. Положительная эффективность этого препарата основана на энергетическом действии на ишемизированные участки миокарда, уменьшении тканевой гипоксии, ограничении зоны некроза при инфаркте миокарда, способствующих увеличению сердечного выброса, предупреждению нарушений ритма сердца.

Личный вклад автора. Магистром самостоятельно осуществлялся набор пациентов, клиническое, инструментальное и лабораторное их обследование, заполнение соответствующих и специально разработанных для данного исследования учетных форм и клинических карт.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. Оценка клинической эффективности препарата FDP и неотона у больных с острым коронарным синдромом с и без ST элевацией.
2. Изучение влияния препарата FDP и неотона на реологические свойства крови у больных с острым коронарным синдромом с и без ST элевацией.
3. Оценка гемодинамической эффективности препарата FDP и неотона у больных с острым коронарным синдромом с и без ST элевацией.

Внедрение в практику. Результаты работы внедрены и используются в практической деятельности врачей кардиологических и реанимационной отделений ГКБ №7, а также на кафедре госпитальной терапии и пропедевтики внутренних болезней ТашПМИ.

Апробация диссертации. Материалы диссертации доложены на семинаре, проведенном для врачей, резидентов магистратуры, клинических ординаторов на базе ГКБ №7, а также на совместной межкафедральной конференции

сотрудников кафедр факультетской и военно-полевой терапии, профессиональных заболеваний с курсом клинической фармакологии и госпитальной терапии и ПВБ ТашПМИ 18 апреля 2013 года.

Публикации. По теме диссертации опубликованы 1 статья и 1 тезис.

Структура диссертации. Диссертация написана на 83 страницах машинописного текста, состоит из введения, 3х глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка опубликованных работ, списка используемой литературы, к каждой главе написаны выводы, имеется аннотация на русском и английском языках, в подглаве 1 написаны фрагменты работы президента И.А.Каримова, которые были связаны с медициной Узбекистана. В диссертации имеются 8 таблиц, 12 рисунков и 1 гистограмма.

ГЛАВА I

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Доклад Президента Республики Узбекистан Ислама Каримова на международном симпозиуме «Национальная модель охраны здоровья матери и ребенка в Узбекистане: «Здоровая мать – здоровый ребенок».

Данное симпозиум был организованное по инициативе Президента Республики Узбекистан и проведено Министерством здравоохранения Республики Узбекистан совместно с Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), Детским фондом ООН (ЮНИСЕФ), Фондом народонаселения ООН (ЮНФПА) в дворце симпозиумов в комплексе «Маърифат маркази» 26 ноября 2011 года.

В докладе было подчеркнута узбекская модель охраны здоровья матери и ребенка, как важнейшая составная часть реализуемой в стране общенациональной программы по охране здоровья населения и воспитанию здорового, гармонично развитого подрастающего поколения.

Получивший всеобщее признание лозунг – принцип «Здоровая мать – здоровый ребенок» по своей сущности явился объединяющим и мобилизующим обращением к населению, стал тем приоритетом, который был поднят на государственный и общественный уровень.

Сегодня у нас есть все основания заявить, что за годы независимого развития создан практически капитальный фундамент, на котором продолжает строиться и обновляться система здравоохранения страны:

Во-первых, сформирована принципиально новая и по-своему уникальная единая система по оказанию бесплатной неотложной высококвалифицированной медицинской помощи населению, состоящая из специализированных областных больниц и отделений в городах и районах, отвечающих самым

высоким требованиям и международным стандартам, служб скорой медицинской помощи, руководство и координацию деятельности которых осуществляет Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи.

Во-вторых, чрезвычайно важную роль в реформировании системы охраны здоровья людей и усилении ее низового звена играет создание в стране более 3200 сельских врачебных пунктов.

В-третьих, осуществлена оптимизация сети учреждений здравоохранения на районном и областном уровнях, созданы компактные, хорошо оснащенные современным оборудованием и кадрами районные медицинские объединения и областные многопрофильные больницы и поликлиники.

В-четвертых, сегодня в стране функционируют 10 республиканских специализированных научно-практических медицинских центров на базе признанных научных школ по таким направлениям, как кардиология и кардиохирургия, акушерство и гинекология, урология, офтальмология, пульмонология и фтизиатрия, эндокринология, и другим, где сосредоточены высококвалифицированные, профессионально подготовленные кадры, которые оказывают высокотехнологичные медицинские услуги на современном оборудовании.

Таким образом, все эти годы усилия правительство были направлены прежде всего на создание условий для рождения и воспитания здорового поколения с целью достижения долгосрочного эффекта – сохранения и улучшения генофонда нации, повышения продолжительности и качества жизни населения. Естественно, что для этого нам пришлось провести огромную работу, в том числе по изменению психологии и сознания людей.

1.2. Острый коронарный синдром.

Ежегодно 2-2,5 млн. человек во всем мире поступают в отделения неотложной кардиологии с нестабильной стенокардией ИМ без подъема сегмента ST. Приблизительно в половине случаев нестабильная стенокардия предшествует ИМ.[9,55]

Ежегодная заболеваемость в индустриально развитых странах мира составляет 6 на 10000 населения.[9]

По данным ВОЗ, в мире от сердечно - сосудистых заболеваний умирает более 16,5 млн человек в год, из них от ишемической болезни сердца - более 7 млн, что составляет 29,3 и 12,6% соответственно от общей летальности . Безусловно, наиболее пристального внимания в этой связи заслуживает острое нарушение коронарного кровообращения.[55,22,12] Острый коронарный синдром является клиническим проявлением развития острой коронарной недостаточности, приводящей к ишемии и некрозу миокарда. Летальность больных острым коронарным синдромом остается по-прежнему очень высокой . Прогноз и особенности реабилитации больных при инфаркте миокарда, как наиболее опасной форме острого коронарного синдрома остаются одним из наиболее актуальных проблем медицины. Отдаленный прогноз больного острым коронарным синдромом во многом определяют первые часы и дни болезни, поэтому очень важно прогнозировать течение и вероятность развития осложнений в остром периоде инфаркта миокарда. Самым распространенным методом диагностики при остром коронарном синдроме служит электрокардиография , но этот синдром может развиваться как с характерными изменениями на ЭКГ, так и без них.[10,55]

Непосредственной причиной развития инфаркта миокарда является окклюзия коронарной артерии, как правило, тромботического происхождения, соответствующей области поражения миокарда. Поэтому основой лечения этих больных является восстановление коронарного кровотока – коронарная реперфузия. Разрушение тромба и восстановление перфузии миокарда приводят к ограничению размеров его повреждения и к улучшению ближайшего и отдаленного прогноза. Повреждение миокарда в результате окклюзии коронарной артерии развивается быстро, и уже через 4-6 часов от начала первых симптомов болезни большая часть ишемизированного миокарда некротизируется. Только восстановление коронарного кровотока в первые 12 часов от начала первых симптомов болезни достоверно улучшает исход заболевания.[18,19]

Острый коронарный синдром — это группа клинических признаков и симптомов ИБС, которые дают основание подозревать развивающийся острый ИМ или НС, в основе которых лежит единый патофизиологический процесс - тромбоз различной степени выраженности, формирующийся над областью разрыва атеросклеротической бляшки или повреждения (эрозии) эндотелия. Термин –острый коронарный синдром был введен в клиническую практику в конце 80-х годов прошлого века, когда стало ясно, что вопрос о применении некоторых активных методов лечения (например, тромболитической терапии или первичной коронарной ангиопластики) должен решаться до установления окончательного диагноза — наличия или отсутствия ИМ.[55] Иными словами, острый коронарный синдром — это лишь предварительный диагноз, помогающий выбрать оптимальную тактику ведения больных в самые первые часы от начала обострения заболевания, когда точно подтвердить или отвергнуть диагноз ИМ или НС не представляется возможным.[20]

Этиология и патогенез острого коронарного синдрома.

Патофизиологическую основу составляют:

- 1) разрыв бляшки, спровоцированный внезапным повышением активности симпатической нервной системы (резкий подъем артериального давления, частоты сердечных сокращений, усиление венечного кровотока);
- 2) тромбоз на месте разорвавшейся или даже интактной бляшки в результате повышения свертывающей способности крови (за счет усиления агрегации тромбоцитов, активации свертывающей системы крови и/или торможения фибринолиза);
- 3) локальная (участков венечной артерии, где находится бляшка) или общая вазоконстрикция;
- 4) значительное возрастание потребности миокарда в кислороде (высокое артериальное давление, тахикардия).[54]

Наиболее частая причина тромбоза КА — разрыв фиброзной пластинки, покрывающей АБ. Однако до 25% случаев тромбоза могут быть обусловлены поверхностной эрозией АБ [33]. АБ, склонные к разрывам, содержат много липидов и имеют тонкую фиброзную пластинку, в то время как размеры и состав АБ, в которых образуются эрозии, варьируют [34,13,14]. Эрозия АБ обычно сопровождается развитием воспаления, которое может играть важную роль в патогенезе дальнейшего повреждения эндотелия [52,17]. Однако A. Farb et al [38] показали, что эрозии и последующий тромбоз могут возникать в АБ, имеющих в своем составе большое количество протеогликанов и гладкомышечных клеток и мало липидов. В данном обзоре основное внимание уделено разрывам АБ, обусловленным свойствами самой АБ, механическими воздействиями и внешними факторами.

Склонные к разрыву АБ имеют характерную структуру, а также особенности клеточного и молекулярного строения. Разрыва АБ увеличивается при большом скоплении липидов и тонкой фиброзной пластинке [45,36]. S.D.

Gertz и W.C. Roberts [40] изучали липидный состав АБ из 17 артерий (по данным аутопсии), окклюзия которых привела к развитию ИМ. При этом было отмечено, что в 39 поврежденных АБ содержалось гораздо больше липидов, чем в 229 АБ с неповрежденной поверхностью. Важное значение имеет и состав липидов: эфиры холестерина (ХС) размягчают АБ, в то время как кристаллический ХС стабилизирует ее структуру [45].

На склонность к разрыву указывает инфильтрация АБ воспалительными клетками [30]. По данным одного исследования [52], в месте разрыва внутренней оболочки или эрозии КА, тромбированной АБ, имеется воспалительный инфильтрат, независимо от структуры АБ. Развитию воспалительного процесса в АБ способствует наличие липопротеинов (особенно окисленных), микроорганизмов или аутоантигенов (например, белков теплового шока) [43]. Проникновение в АБ активированных макрофагов и Т-лимфоцитов, которые вырабатывают цитокины и белки, растворяющие матрикс, приводит к ослаблению ее соединительнотканной основы. Гладкомышечные клетки могут частично нейтрализовать эти эффекты, вырабатывая матрикс, коллаген и металлопротеиназы — ингибиторы ферментов, растворяющих матрикс [43].

На молекулярном уровне важную роль в патогенезе разрыва АБ играют металлопротеиназы и некоторые цитокины. Матриксные металлопротеиназы-группа протеолитических ферментов, разрушающих различные компоненты внеклеточного матрикса [51]. В АБ эти ферменты секретируются макрофагами с пенистой цитоплазмой, активированными Т-лимфоцитами и гладкомышечными клетками под действием различных цитокинов (интерферон γ , фактор некроза опухолей, интерлейкин-1 и колониестимулирующий фактор макрофагов) [43]. G.K. Hansson et al. [41] показали, что в АБ человека присутствуют активированные Т-лимфоциты, продуцирующие интерферон γ . Последний

ингибирует пролиферацию гладкомышечных клеток и синтез коллагена и, следовательно, может способствовать разрыву АБ[15,16].

Важную роль в разрыве АБ могут играть механические воздействия [42,46]. Неправильная форма АБ и наличие скопления липидов становятся причиной неравномерного растяжения стенок артерии, которое в некоторых местах может достигать критической величины [48]. Чем тоньше фиброзная пластинка АБ, тем хуже она выдерживает длительное или повышенное механическое воздействие. P.D. Richardson et al. [48] с помощью компьютерного моделирования показали, что наиболее частой причиной разрыва АБ (по данным аутопсии) служит механическое воздействие по периферии АБ с эксцентрически расположенным скоплением липидов. G.C. Cheng et al. [32] изучали распределение нагрузки на разорвавшиеся АБ и подтвердили, что в большинстве (58%) случаев фиброзная пластинка разрывается в том месте, где рассчитанная периферическая нагрузка была максимальной[2]. Внезапное повышение нагрузки на стенку сосуда может стать непосредственной причиной разрыва АБ. Кроме того, периодическое растяжение, сжатие и изгиб стенок сосудов, обусловленные работой сердца, способствуют усилению нагрузки на КА [49]. Это в свою очередь может привести к истончению фиброзной пластинки и спонтанному разрыву АБ [46].

Разрыв АБ бывает как спонтанным, так и обусловленным действием некоторых факторов. Половина больных, перенесших ИМ, сообщают, что ему предшествовало какое-либо внешнее воздействие, чаще всего — эмоциональная или физическая нагрузка [51]. Внезапное увеличение активности симпатической нервной системы с повышением АД, частоты и силы сердечных сокращений и коронарного кровотока может привести к разрыву АБ [47]. Было выдвинуто предположение, что спазм КА приводит к сдавлению липидной массы в центре АБ, ее разрыву и попаданию липидов в просвет сосуда [44]. В некоторых

случаях гиперкоагуляция и снижение фибринолитической активности крови становятся непосредственной причиной тромбоза КА с последующим развитием симптомов ишемии миокарда [50,31].

Последствия и клиническое значение разрыва атеросклеротических бляшек.

Разрыв АБ, как правило, приводит к тромбозу. Тромбоз КА может проявляться нестабильной стенокардией, ИМ или внезапной смертью, особенно в отсутствие достаточного коллатерального кровотока[1]. Однако при незначительном разрыве АБ, высокой скорости коронарного кровотока и высокой активности фибринолитической системы выраженность тромбоза может быть минимальной. В таких случаях разрыв АБ может не проявляться клинически. Примерно у 8% больных с коронарным атеросклерозом, умерших от внесердечных причин (например, в результате несчастного случая), на аутопсии обнаруживают небольшие свежие разрывы АБ [35]. При сахарном диабете или артериальной гипертонии частота выявления таких разрывов увеличивается до 22% [35]. У некоторых больных, умерших от ИБС, обнаруживают разрывы нескольких АБ, однако в каждом случае один из тромбов был крупнее остальных и предположительно служил причиной смерти. Возможно, что разрывы АБ происходят чаще, чем предполагалось ранее, так как у многих больных клинические проявления отсутствуют. Бессимптомный тромбоз в месте разрыва АБ может играть важную роль в ее росте и приводить к развитию таких осложнений, как хроническая стабильная стенокардия [37].

В последние десятилетия была понята и в значительной мере объяснена сложность острого коронарного синдрома. Коротко, острое или подострое уменьшение доставки кислорода к миокарду и развитие острого коронарного синдрома обусловлено разрывом атеросклеротической бляшки с последующим тромбозом, вазоконстрикцией и микроэмболией [4].

Разрыв бляшки (оболочки бляшки) может быть следствием перечисленных ниже событий (или их сочетания):

Активный разрыв наиболее вероятно обусловлен ослаблением фиброзной капсулы под воздействием протеолитических ферментов, выделяемых макрофагами[35].

Пассивный разрыв связан с воздействием механических сил в наиболее слабом месте покрышки бляшки, обычно в месте ее соединения с «нормальной» стенкой сосуда. Подверженность бляшки разрыву (ее «ранимость») зависит от ее расположения, размера и состава липидного ядра и воздействия кровотока на обращенную в просвет сосуда поверхность бляшки[35,36]. Причиной развития острых коронарных синдромов может стать не только разрыв, но и эрозия бляшки. Представляется, что эрозия бляшек чаще встречается у женщин. В одном из последних исследований обнаружено, что эрозия бляшки встречается в 40% случаев внезапной коронарной смерти и в 25% случаев острого инфаркта миокарда, с более высокой частотой у женщин, чем у мужчин. Разрыв бляшки встречается у 37% женщин и 18% мужчин. В случае эрозии тромб прикрепляется к поверхности бляшки, тогда как при разрыве тромб проникает в более глубокие слои бляшки, до липидного ядра. Если глубокое проникновение тромба не сопровождается положительным ремоделированием (растяжением) сосуда, происходит быстрый рост и прогрессирование бляшки.[30,37]

Патоморфологические исследования показали, что состояние миокарда, кровоснабжаемого сосудом «виновником», у больных с острым коронарным синдромом без стойкого подъема сегмента ST может быть самым разным. При нестабильной стенокардии обнаруживается как нормальный миокард, так и миокард с различной степенью выраженности некроза (инфаркта). У некоторых больных в миокарде, кровоснабжаемом артерией - «виновником», отмечаются фокальные участки некроза кардиомиоцитов, наличие которых связывают с

повторными эпизодами тромбоэмболии[19]. Эти ограниченные участки некроза часто не распознаются при рутинном определении КФК и КФК-МВ. значения которых могут быть в пределах или немного выше верхней границы нормы. Недавно было введено в практику определение уровней сердечных тропонинов Т и I как очень чувствительных и специфичных маркеров некроза миокарда. Они стали показателями выбора у больных с подозрением на острый коронарный синдром. Повышение сердечных тропонинов в отсутствие повышения КФК-МВ было обозначено как минимальное повреждение миокарда. Эта концепция интересна и имеет большое практическое значение, так как связана с неблагоприятным клиническим прогнозом у больных с острым коронарным синдромом [1,19,23].

Факторы, способствующие повреждению атеросклеротической бляшки можно разделить на внешние и внутренние. К первым относятся: артериальная гипертензия, повышение симпатoadреналовой активности, вазоконстрикция, наличие градиента давления до и после стеноза, что наряду с периодами разгибания-сжатия в местах ветвления и изгибов сосудов приводит к ослаблению структуры бляшки, высокий уровень ЛПНП, триглицеридов, молекул фибриногена, фибронектина, фактора фон Виллибранда. Одним из факторов дестабилизации атеросклеротической бляшки, в последнее время, считают её воспаление[16,52].

Полагают, что причиной воспалительной реакции может быть инфекция, вызванная хламидиями, геликобактером, вирусами. К внутренним факторам разрыва атеросклеротической бляшки относят преобладание липидного ядра, снижение количества ГМК и синтеза коллагена, активацию макрофагов. О значении других факторов в развитии НС говорит отсутствие разрывов бляшек у 40% лиц, умерших от острой коронарной недостаточности, и их наличие у 10-25% больных, умерших от причин, не связанных с заболеваниями сердца. В

одних случаях тромб формируется на поверхности, т.е. располагается над разрывом (трещиной, дефектом) бляшки. Чаще он проникает внутрь бляшки, приводя к быстрому увеличению её размеров[50,51].

Тромбоз может развиваться внезапно или постепенно в течение нескольких дней и представляет собой динамичный процесс. Тромб может полностью закрывать просвет сосуда, приводя к развитию острого инфаркта миокарда, в других случаях наступает транзиторная окклюзия, в следующих вариантах тромб, выступая в просвет артерии, не вызывает её полной окклюзии, кровоток снижается, что будет сопровождаться клиникой ИС[23]. Тромбы как пристеночные, так и окклюзионные - динамичны, поэтому кровоток в соответствующем сосуде может повторно возобновляться и прекращаться в течение короткого времени. Непрочные тромбоцитарные тромбы могут быть источником микроэмболий дистальных участков коронарных сосудов, в соответствующих участках миокарда образуются некрозы. Наличие неокклюзирующих тромбов при коронароангиографии выявляется у 85% больных ИС[9,11,23]. Циркулирующие тромбоциты адгезируются в области поврежденного эндотелия, что приводит к освобождению мощных сосудистых и проагрегантных веществ, активации тромбоцитарных гликопротеиновых П_в/П_а рецепторов. Активированные рецепторы связывают ряд веществ, особенно фибриноген, что вызывает образование тромба. Вазоконстрикция возникает вследствие освобождения эндотелина-1 и нарушения секреции простаглицлина. Одновременно с тромбоцитарными активируются и плазменные факторы свёртывания крови[21,23].

В зависимости от результатов первоначального клинического обследования и регистрации ЭКГ в 12 отведениях, больные с острыми коронарными синдромами могут быть отнесены к одной из двух категорий пациентов с обострением ИБС:

1. Острый коронарный синдром со стойким подъемом сегмента RS–T или —новой, впервые возникшей блокадой левой ножки пучка Гиса.
2. Острый коронарный синдром без стойкого подъема сегмента RS–T[21].

1.3. Реологические свойства крови при ОКС.

В последние годы подтвержден факт участия процессов свободно-радикального окисления в ишемическом повреждении миокарда (Аилов А.М. и соавт, 2008; Реброва Т.Ю. и соавт., 2007; Esterbauer H., 1993). Получен ряд доказательств сопряженности активации свободнорадикальных процессов в эритроцитах и увеличением вязкости крови, при этом ухудшаются вязкоэластические свойства эритроцитарных мембран, что снижает их деформируемость и приводит к эхиноцитозу и гиперагрегации (Srouf YY. et al., 2000; Bo-locadze N. et al., 2003). Вместе с тем выраженность и характер изменений свободнорадикальных процессов при ишемической болезни сердца в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и их влияние на реологические свойства при данной патологии изучены недостаточно (Weinberg J.B. et al., 1995; Lubrano V. et al., 2000; Gaimi C., 2009).

Многочисленные исследования показали, что эндотелиальная дисфункция является самым ранним этапом в развитии атеросклероза. Нарушение синтеза оксида азота является главным в развитии эндотелиальной дисфункции, поэтому оксид азота можно использовать в качестве маркера функции эндотелия. При этом оксид азота вносит значительный вклад в нарушение процессов регуляции гемодинамики, усиления процессов окислительного стресса (Weinberg J.B. et al., 1995). Данные об уровнях продуктов метаболизма оксида азота (суммарное количество нитратов и нитритов — NO в плазме' крови ,у больных гиперхолестеринемией, ИБС, коронарным атеросклерозом, весьма противоречивы (Манухина Е.Б. и соавт., 2000); По одним данным, концентрация суммарного количества нитратов и

нитритов в плазме крови снижена (Tanaka S. et al., 1997); по другим данным - повышена (Lubrano V. et al., 2000; Омеляненко М.Г., 2004, Gaimi C., 2009). Получены данные об уровнях продуктов метаболизма оксида азота у больных в дебюте сахарного диабета 2 типа, при длительном течении болезни. Однако, научных результатов по изучению состояния эндотелия, уровня оксида азота при остром инфаркте миокарда и стабильной стенокардии в сочетании с сахарным диабетом 2 типа немного[21].

1.4. Гемодинамические изменения при ОКС.

Острый коронарный синдром со стойким подъемом сегмента RS–T.

Пациенты, относящиеся к первой из этих категорий, имеют существенно более серьезный прогноз. Стойкая элевация (подъем) сегмента RS–T свидетельствует, как известно, о возникновении достаточно распространенной и —глубокой, трансмуральной, ишемии миокарда, которая обусловлена прекращением коронарного кровотока в бассейне одной из КА, как правило, за счет тромба, полностью окклюзирующего просвет сосуда , или при сочетании неокклюзирующего тромба и выраженного длительного спазма КА (динамический стеноз)[3,6]. Следует заметить, что в этих последних случаях речь не идет об обычном, относительно кратковременном, приступе вазоспастической стенокардии Принцметала, который, как известно, также сопровождается преходящим подъемом сегмента RS–T . Для отнесения больного к данной категории острого коронарного синдрома необходимо зарегистрировать именно стойкий подъем RS–T. Понятно, что в отдельных случаях пациенты с длительным затянувшимся и не купирующимся приступом вазоспастической стенокардии и —стойкими изменениями на ЭКГ также должны быть отнесены к данной категории больных острым коронарным синдромом[24,29].

Внезапное появление на ЭКГ —новой блокады левой ножки пучка Гиса на фоне клинической картины явного обострения заболевания также с определенной степенью вероятности свидетельствует о полной окклюзии КА. Было установлено, что более чем у 2/3 больных острым коронарным синдромом со стойким подъемом сегмента RS–T или —новой блокадой развивается ИМ, причем в подавляющем большинстве случаев — трансмуральный ИМ с зубцом Q (Savantto с соавт., 1999). Лишь в небольшом проценте случаев исходом данной формы острого коронарного синдрома является НС. Поэтому основной целью лечения этих больных, еще до установления точного диагноза ИМ, является по возможности быстрое и полное восстановление коронарного кровотока с помощью тромболитической терапии или первичной ангиопластики[31,32].

Острый коронарный синдром без стойкого подъема сегмента RS–T.

К категории острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента RS–T относят пациентов с болями в грудной клетке и/или внезапно появившимися изменениями на ЭКГ, свидетельствующими об острой ишемии миокарда. У таких больных на ЭКГ, зарегистрированной в покое, может наблюдаться стойкая или преходящая депрессия сегмента RS–T и/или инверсия зубца T, но отсутствует стойкий подъем RS–T. В некоторых случаях ЭКГ может оказаться малоизмененной, тогда как в других случаях, наоборот, диагноз данной категории острого коронарного синдрома может быть поставлен при наличии безболевого ишемического изменений[32].

В основе возникновения острой ишемии миокарда у этих больных лежит формирование неокклюзирующего пристеночного, преимущественно тромбоцитарного (белого) тромба, причем, как правило, в области расположения осложненной атеросклеротической бляшки. В результате

возникает преимущественно субэндокардиальная (нетрансмуральная) ишемия сердечной мышцы[45].

В последующем у большинства больных острым коронарным синдромом без стойкого подъема сегмента RS–T возможно возникновение либо нестабильной стенокардии, либо острого ИМ без зубца Q. Эти две формы ИБС (НС и ИМ без зубца Q) различаются между собой по отсутствию или наличию маркеров некроза (повышенных уровней тропонинов, МВ КФК и КФК). Установлено, что у больных острым коронарным синдромом без стойкого подъема сегмента RS–T применение тромболитической терапии алоээффективно. Лечение таких больных должно быть направлено на устранение выраженной ишемии миокарда и предотвращение процесса дальнейшего тромбобразования[20].

1.5. Роль метаболической терапии при ОКС.

Лечение ишемической болезни сердца (ИБС) продолжительное время рассматривалось с позиций улучшения кардиогемодинамики. Известно, что патогенетически обусловленное действие традиционных лечебных средств направлено на снижение потребности миокарда в кислороде или на увеличение поступления кислорода в кардиомиоцит. Препараты, которые влияют на гемодинамические параметры, эффективны, когда речь идет о профилактике приступов стенокардии, но фактически не защищают клетку миокарда от ишемических изменений[21].

Вот почему в последние десятилетия научный поиск фармакологов, фармацевтов и клиницистов был направлен на синтез, создание и внедрение в медицинскую практику кардиопротекторов средств, которые успешно устраняют нарушение клеточного метаболизма, ионного гомеостаза и функций мембран кардиомиоцитов, предупреждая развитие необратимых процессов в миокарде. И на сегодняшний день метаболическая терапия полноправно заняла

ведущее место в схемах лечения сердечно-сосудистой патологии, войдя в международные рекомендации[22,23].

Возникновение метаболического подхода в лечении ИБС традиционно связывают с глюкозо-инсулино-калиевой смесью (ГИК), которую в 1962 году D. Sodi-Pallaris и соавт. впервые применили в нерандомизированном исследовании и показали, что ГИК положительно влияет на динамику ЭКГ при остром инфаркте миокарда, улучшает раннюю выживаемость. В последующих исследованиях было продемонстрировано, что ГИК, как и никотиновая кислота, снижает высвобождение свободных жирных кислот (СЖК) адипоцитами, а это, в свою очередь, способствует снижению концентрации СЖК в зоне ишемизированного миокарда. Полученные данные позволили сделать вывод о том, что, блокируя окисление СЖК, можно достичь значительной активации окисления глюкозы. Именно такой фармакологический подход получил наибольшее распространение в метаболической терапии ИБС и стабильной стенокардии напряжения. Вот почему оптимальным эффектом метаболической терапии считают улучшение эффективности поглощения кислорода миокардом в условиях ишемии[1,2].

В последние годы в лечении больных с кардиальной патологией все больше внимания уделяется применению препаратов с метаболическим действием, которые могут составить достаточно аргументированную альтернативу традиционной антиангинальной терапии [2,5,13]. Они существенно нормализуют метаболические сдвиги в миокарде, которые непосредственно связаны с патогенезом ИБС. В кардиологии метаболические препараты используются достаточно широко и по праву завоевали признание практикующих врачей. Этот класс лекарственных средств не только широко применяется в общей клинической практике, но и хорошо воспринимается большинством пациентов. Научное обоснование метаболическая терапия

получила в 80-е годы XX века после издания классической монографии, в которой Ф.З. Меерсон сформулировал основы теории стрессорных ишемических повреждений миокарда [15]. Вместе с тем не секрет, что у так называемых метаболически активных препаратов имеется немало как сторонников, так и противников. До появления доказательной медицины использование средств метаболической направленности являло собой, по существу, клинический эксперимент. Серьезные доказательства их эффективности и безопасности появились сравнительно не так давно [4,6]. Особенно заметно расширились показания к проведению метаболической терапии в клинической кардиологии. Актуальным остается выбор оптимального метаболического препарата, который должен влиять на клеточный метаболизм, ионный гомеостаз, обладать мембраностабилизирующим действием[12].

Особенности энергетического метаболизма миокарда в норме.

Клетки миокарда обладают максимальной энергоемкостью, что обусловлено их постоянным и непрерывным функционированием на протяжении всей жизни организма человека. Запасы кислорода, связанные с миокардиальными белками, весьма ограничены, общий коронарный кровоток сравнительно невелик, в связи с этим потребности клеток в кислороде обеспечиваются в основном за счет максимального извлечения кислорода из оксигемоглобина. Не случайно до 30% объема кардиомиоцита занимают митохондрии [11].

Основным субстратом энергетического метаболизма миокарда является аденозинтрифосфорная кислота (АТФ). В отличие от скелетных мышц и других органов миокард способен вырабатывать энергию из различных субстратов — свободных жирных кислот, глюкозы, лактата, кетоновых тел, аминокислот и др. [11]. Синтез АТФ в миокарде реализуется через циклы катаболизма глюкозы и жирных кислот.

В здоровом миокарде жирные кислоты (пальмитиновая, стеариновая и др.) являются главным источником энергии, так как способствуют образованию 60-80% АТФ. Из одной молекулы пальмитиновой кислоты синтезируется 134, а стеариновой кислоты — 147 молекул АТФ, в то время как из одной молекулы глюкозы — 32 молекулы АТФ[26].

Глюкоза является вторым по важности энергетическим субстратом, поступающая в миокард или образуясь из эндогенного гликогена. Запасы гликогена в миокарде составляют не более 1% от общего объема клеток. Гликоген имеет большое значение как энергетический резерв при ишемии, поскольку наибольшая часть глюкозы, поступающая в реакции окисления, образуется именно из гликогена [6]. Метаболизм глюкозы состоит из двух основных компонентов:

1) аэробный гликолиз — окисление глюкозы с участием кислорода в митохондриях. Этот процесс осуществляется в результате окислительного фосфорилирования в пируватдегидрогеназном цикле трикарбоновых кислот, в результате которого образуется пируват, что приводит к синтезу незначительного (менее 10%) количества АТФ [11].

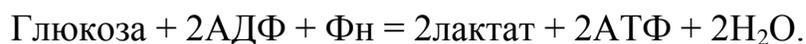
Полное уравнение гликолиза имеет вид:



где АДФ — аденозинтрифосфорная кислота; ПВК — пировиноградная кислота; Ф_n — неорганический фосфат.

Конверсия пирувата в ацетилкоэнзим А происходит в митохондриях с помощью фермента пируватдегидрогеназы. Дальнейшее окисление 2 моль пирувата в общих путях катаболизма сопровождается синтезом 30 молекул АТФ. Данная реакция ингибируется избыточной концентрацией ацетилкоэнзима А и СЖК. Аэробный гликолиз является более продуктивным глюкозным метаболизмом с точки зрения количества синтезируемой энергии[6];

2) анаэробный гликолиз — метаболизм глюкозы в цитозоле кардиомиоцита без участия кислорода. Анаэробный распад включает те же реакции специфического пути распада глюкозы до пирувата, но с последующим превращением пирувата в лактат (молочную кислоту). При отсутствии или недостатке в клетке кислорода пировиноградная кислота подвергается восстановлению до молочной кислоты, тогда общее уравнение гликолиза будет таким:



То есть при анаэробном расщеплении одной молекулы глюкозы суммарный чистый выход АТФ составляет две молекулы.

Данный механизм наименее энергетически выгоден, однако он играет важную биологическую роль при возникновении ишемии миокарда[7].

В здоровом миокарде энергетическое обеспечение осуществляется за счет аэробного β -окисления свободных жирных кислот. Вступая в реакции β -окисления, от жирных кислот отщепляются двухуглеродные фрагменты — ацетил-СоА, которые затем вступают в реакции цикла трикарбоновых кислот[6,7]. Начиная с реакций этого цикла, катаболизм липидов и глюкозы осуществляется по общему пути, что обуславливает конкуренцию между ними за возможность окисления. Вместе с тем β -окисление свободных жирных кислот требует большого количества кислорода: так, для образования той же количества АТФ из свободных жирных кислот необходимо на 17% больше кислорода, чем при окислении глюкозы. Мощность гликолитического пути синтеза АТФ в норме составляет 20-30% от всей производимой в сердце энергии. В обычных условиях между окислением свободных жирных кислот и глюкозы существует подвижное равновесие. В условиях дефицита кислорода глюкоза способна подавлять окисление свободных жирных кислот[6,7].

Образовавшаяся в результате метаболизма субстратов энергия (АТФ) расходуется:

- 75-80% — на обеспечение сократительной активности миокарда и транспорт ионов Mg, K, Ca через сарколеммы и митохондриальные мембраны ;
- 20-25% — на сохранение объема митохондрий вследствие снижений градиента протонов через внутреннюю мембрану митохондрий, ресинтез гликогена, активирование цикла Кребса;
- менее 5% — на генерирование потенциалов действия и их проведения[6].

Энергетический метаболизм миокарда в условиях ишемии.

В условиях снижения кровотока в миокарде любого происхождения возникает нарушение образования энергии и уменьшаются ее запасы. При уменьшении поступления кислорода в кардиомиоциты в митохондриях скапливается большое количество недоокисленных жирных кислот [2,3,8]. Эти недо-окисленные субстраты оказывают разрушающее действие на клеточные мембраны. Основные механизмы повреждающего действия избытка свободных жирных кислот в цитозоле кардиомиоцитов следующие:

- ингибирование утилизации глюкозы во время ишемии и реперфузии;
- разобщение окисления в электронно-транспортной цепи митохондрий;
- нарушение свойств мембранных ферментов, что ведет к уменьшению проницаемости и проводимости щелевых контактов между кардиомиоцитами;
- угнетение функции митохондрий и скорости продукции АТФ;
- повышение проницаемости мембран для ионов Ca^{2+} , что сопровождается усилением β -адренергического ответа миокарда.

Свободные жирные кислоты обладают аритмогенными эффектами. Во многих исследованиях была показана прямая зависимость между содержанием свободных жирных кислот и частотой фибрилляции желудочков.

В условиях ишемии активация гликолитических путей образования АТФ приобретает первоочередное значение [2]. Во время энергодефицитного состояния кардиомиоциты начинают использовать глюкозу из эндогенного гликогена, так как она уже фосфорилирована (в отличие от экзогенной глюкозы, транспортирующейся в клетку) и ее утилизация не требует затрат АТФ для начальной активации. Однако запасы гликогена в кардиомиоцитах истощаются достаточно быстро, поэтому возникает необходимость активации резервных путей образования АТФ.

Кратковременно поддерживать энергетическое состояние сердца в условиях ограниченной доставки кислорода может реакция распада одной молекулы глюкозы до двух молекул пирувата с помощью фосфоглицераткиназной и пируваткиназной реакций, в результате которых АДФ фосфорилируется до АТФ [11].

Важным моментом клеточного метаболизма при ишемии миокарда является использование углеводных субстратов для энергообеспечения. Это прежде всего эндо- и экзогенный пируват, который активно поглощается миокардом из крови. Пируват с помощью переносчиков поступает в митохондрии, где при участии пируватдегидрогеназы трансформируется в ацетил-СоА. Активность пируватдегидрогеназы считается определяющим фактором в гликолитическом пути образования энергии. Из одной молекулы глюкозы при трансформации в пируват образуется две молекулы АТФ, а при последующем окислении пирувата в цикле трикарбоновых кислот — 34 молекулы АТФ.

Проведенные ранее исследования позволили установить, что аэробный метаболизм прекращается при замедлении коронарного кровотока менее 0,56 мл/мин/кг массы миокарда [3]. При усугублении ишемии единственно возможным механизмом синтеза АТФ становится анаэробный гликолиз с

образованием АТФ и лактата. Под действием лактатдегидрогеназы молочная кислота может окисляться снова, образуя пируват, который и участвует в дальнейших превращениях. Избыток молочной кислоты формирует тканевой лактат-ацидоз, который разобщает окислительное фосфорилирование и вызывает перегрузку кардиомиоцитов Ca^{+2} [18,26]. Лактат-ацидоз активирует фосфолипазу А2, обуславливающую повреждение мембранных структур и инициирование процессов перекисного окисления липидов. Избыток лактата вызывает явления отека тканей, сдвиг кислотно-щелочного равновесия в сторону ацидоза, что активирует периферические болевые рецепторы сегментов С7-Т4 спинного мозга, вызывая развитие ангинозных болей. В результате формируется гипоксический тип метаболизма. Поэтому снижение содержания внутриклеточного лактата за счет трансформации его в пируват является ключевым моментом метаболической терапии.

Роль активных форм кислорода в развитии ишемических повреждений миокарда.

Активация фосфолипаз вследствие накопления лактата вызывает окисление мембранных фосфолипидов, а также других внутриклеточных липидов — перекисное окисление, в результате которого образуются активные формы кислорода, играющие важную патогенетическую роль в нарушениях сократительной функции и энергетического метаболизма сердечной мышцы [3,7]. В норме активные формы кислорода генерируются главным образом в митохондриях (1-2% потребляемого кислорода). При нормальном протекании реакций клеточного метаболизма активные формы кислорода нейтрализуются эндогенными антиоксидантами клеток. Антиоксидантная система клеток представлена ферментативными и неферментативными звеньями, которые ингибируют реакции свободнорадикального окисления на стадии образования как свободных радикалов, так и перекисей [15,23].

Ферментативные звенья - супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза. Наиболее мощным антиоксидантным ферментом из перечисленных является супероксиддисмутаза.

Неферментативные звенья - жирорастворимые витамины Е, А, С, К, флавоноиды, полифенолы, глутатион, убихинон.

Неишемизированный миокард способен выдерживать длительное воздействие свободных радикалов, если сохраняется равновесие между оксидантными и антиоксидантными системами.

При ишемии миокарда скорость образования свободных радикалов увеличивается за счет поступления большого количества активированных нейтрофилов к ишемизированному участку [18]. Нейтрофилы являются важным источником активных форм кислорода, миелопероксидазы, эластазы, лейкотриенов, липоксиназов, оказывающих неблагоприятные воздействия: повреждение эндотелия, активация тромбоцитов, инактивация антитромбина и вазоконстрикция. Активные формы кислорода в большом количестве также вырабатываются в митохондриях, мембранах кардиомиоцитов, эндотелиальных клеток. При этом снижается подвижность мембранных белков, разъединяется клеточное дыхание и окислительное фосфорилирование, активируются лизосомальные ферменты, нарушается транспорт ионов, происходит накопление натрия внутри кардиомиоцита. Состояние, при котором количество активных форм кислорода и других токсичных метаболитов превышает активность антиоксидантной системы, называется оксидативным стрессом.

Активные формы кислорода и другие продукты перекисного окисления липидов окисляют сульфгидрильные группы тиоловых соединений до дисульфидных, изменяя при этом конформацию белковых молекул. Это сопровождается угнетением активности ферментов и является причиной

апоптоза кардиомиоцита с последующим развитием фиброза (рубцовых изменений в сердечной мышце) [8,14].

Таким образом, стимуляция синтеза эндогенных антиоксидантных ферментов и предотвращение окисления белковых молекул до дисульфидных соединений могут оказывать кардиопротекторное действие.

Возможности метаболической терапии при ишемии миокарда.

На сегодняшний день решение проблемы нормализации метаболизма ишемизированного миокарда направлено на оптимизацию использования кислорода кардиомиоцитами с помощью препаратов, действующих на внутриклеточный метаболизм и обладающих цитопротекторными свойствами [2,13,27].

Основными задачами метаболической терапии в условиях ишемии миокарда являются:

- 1) торможение окисления жирных кислот и предотвращение образования их недоокисленных форм;
- 2) активация гликолитических путей образования АТФ;
- 3) уменьшение проявлений оксидативного стресса за счет стимуляции активности антиоксидантных ферментов и увеличения количества природных антиоксидантов.

Торможение окисления жирных кислот достигается несколькими путями:

- а) ингибирование ферментов, окисляющих жирные кислоты в митохондриях. При этом следует считаться с тем, что в результате ингибирования бета-окисления не удастся избежать частичного накопления недоокисленных жирных кислот внутри митохондрий;
- б) ингибирование ферментов и переносчиков жирных кислот через митохондриальные мембраны;
- в) снижение интенсивности липолиза в адипоцитах.

В условиях ограничения поступления кислорода в кардиомиоцит, даже без медикаментозных вмешательств, клеточный метаболизм «переключается» на гликолитические пути образования энергии, адекватная реализация которых требует достаточного количества фосфорилированной глюкозы и пирувата, поэтому поддержание эффективного гликолиза является приоритетной задачей метаболической терапии.

Основные пути активации окисления глюкозы:

- а) непосредственное увеличение поступления глюкозы в миокард. Однако эффективность этого пути возможна лишь после фосфорилирования глюкозы — процесса, требующего затрат энергии;
- б) нормализация активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, обеспечивающей фосфорилирование глюкозы;
- в) повышение активности пируватдегидрогеназы как основного субстрата гликолиза;
- г) активация лактатдегидрогеназной реакции, в результате которой лактат трансформируется в пируват и уменьшаются проявления внутриклеточного ацидоза.

Уменьшение выраженности оксидативного стресса приводит к менее тяжелому повреждению митохондрий, клеточных мембран, других органелл, к большей сопряженности гликолиза с фосфорилированием, увеличению синтеза АМФ и уменьшению уровня апоптоза клетки.

Механизмы снижения свободнорадикального окисления:

- а) активация антиоксидантных ферментов - супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы, что способствует более экономному расходованию эндогенного антиоксиданта - а-токоферола;
- б) угнетение процессов окислительной модификации белка, ведущей к апоптозу;

в) уменьшение выработки активных форм кислорода митохондриями;

г) увеличение внутриклеточного содержания неферментативных антиоксидантных субстратов. Следует учитывать тот факт, что неферментативное звено антиоксидантной системы значительно слабее ферментативного, а поступление витаминов в клетку является энергозатратным процессом.

Наилучший эффект метаболическая терапия оказывает в сочетании с мероприятиями, направленными на улучшение или восстановление кровотока. Показаниями к проведению метаболической терапии в кардиологии являются:

- 1) стабильная стенокардия;
- 2) острый коронарный синдром;
- 3) острый инфаркт миокарда как при реперфузии, так и при ее отсутствии;
- 4) кардиогенный шок;
- 5) гипертрофия левого желудочка с субэндокардиальной ишемией;
- 6) ишемическая кардиомиопатия;
- 7) миокардит;
- 8) ревматическая болезнь сердца;
- 9) чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика;
- 10) подготовка к выполнению кардиохирургических операций и состояние после них.

Показатели эффективности метаболической терапии в эксперименте и клинике:

- уменьшение частоты и выраженности ангинозных приступов;
- увеличение толерантности к физическим нагрузкам;
- снижение дозы нитроглицерина;
- ограничение и уменьшение зоны некроза (при инфаркте миокарда);
- уменьшение частоты аритмий;
- снижение функционального класса сердечной недостаточности;

— увеличение выживаемости больных.

Арсенал медикаментозных средств с признанным метаболическим действием из года в год пополняется. В кардиологической практике широко применяются препараты с метаболическим действием, среди которых признаны такие, как триметазидин, ранолазин, тиотриазолин, L-карнитин, милдронат, мексикор, кверцетин, кардонат. Большинство средств прошли сравнительные исследования и подтвердили свою клиническую эффективность. Положительными свойствами метаболических средств являются полное отсутствие нежелательных гемодинамических влияний, хорошая переносимость пациентами всех возрастных групп, направленность влияния на глубинные метаболические механизмы развития ишемии и кардиоцитопротекции. Рациональное образование и использование энергии является ключевым моментом в развитии кардиальной патологии, а средства метаболической направленности повышают стойкость тканей к гипоксии и последствиям реперфузии. В последнее время метаболическая терапия стала одним из направлений в лечении коронарогенной сердечной недостаточности .

Метаболический эффект ГИК-смеси зависит от возможности кардиомиоцита фосфорилировать глюкозу. Без адекватной активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы процессы гликолиза происходить не будут. Кроме этого, ГИК предпочтительно вводить через центральный венозный доступ, а ввиду этого курс лечения данным препаратом не может быть длительным.

Триметазидин и милдронат эффективны при хронических формах ИБС [2,5,25,26]. Однако их механизмы действия не позволяют устранить гипоксический тип метаболизма. Реализация положительных эффектов данных препаратов возможна только при умеренной гипоксии, когда степень оксигенации кардиомиоцитов и утилизация свободных жирных кислот снижены лишь частично. При более выраженной гипоксии клетка перестает

утилизировать жирные кислоты, что в условиях блокады их транспорта и бета-окисления милдронатом и триметазидином способствует накоплению жирных кислот в кардиомиоцитах. Указанные особенности механизмов действия триметазидина предопределили отсутствие положительного результата применения данного препарата при инфаркте миокарда, что показало многоцентровое международное двойное слепое рандомизированное исследование EM1P-PK., выполненное почти на 20 000 пациентах. Широких исследований милдроната при острой коронарной патологии не проводилось[2.6].

Применение L-карнитина оправдано при достаточном поступлении кислорода в кардиомиоцит, так как препарат увеличивает поступление жирных кислот в клетку и активирует β -окисление [27].

Неопровержимые доводы фармакологической защиты миокарда при синдроме ишемии—реперфузии нашли свое отображение в рекомендациях Европейского общества кардиологов — ЕОК (2006) относительно назначения метаболической терапии больным со стабильной стенокардией[52,53,55]. В частности, ЕОК рекомендовало для уменьшения выраженности симптомов и проявлений ишемии применять по возможности метаболические средства как дополнительную терапию или при непереносимости основной терапии[24].

С учетом разносторонности патогенетических механизмов формирования, прогрессирования ишемической болезни сердца как наиболее распространенного заболевания и разнообразных механизмов защиты миокарда классификация медикаментозных средств с кардиопротекторными свойствами является несколько условной. Так, среди двух широко используемых групп препаратов с кардиопротекторным эффектом выделяют препараты прямого действия, которые непосредственно уменьшают выраженность влияния патогенных факторов на кардиомиоцит, и непрямого действия, которые

уменьшают нагрузку на сердечную мышцу. Эффект прямых кардиопротекторов обусловлен местным влиянием на метаболизм непосредственно в кардиомиоцитах, стабилизацией клеточных мембран, расширением коронарных сосудов и центральным влиянием на активность нервных центров, которые регулируют сосудистый тонус. К кардиопротекторам с прямым действием относится и FDP[24].

Для понимания механизма действия препарата FDP необходимо напомнить схему гликолиза, т.е. нормального пути расщепления глюкозы до пировиноградной кислоты, не требующего присутствия кислорода (так называемую цепь реакций Эмбден-Майерхофа).

Глюкоза подвергается окислительному фосфорилированию, и на одном из этапов под воздействием фосфофруктокиназы (ФФК), ключевого фермента пути Эмбден-Мейерхофа, преобразуется в один из важнейших метаболитов фруктозо-1,6-дифосфат. Распад глюкозы до фруктозо 1,6-дифосфата сопровождается расходом 2-х молекул АТФ, В результате дальнейших превращений фруктозо-1,6-дифосфата до пировиноградной кислоты синтезируются 4 молекулы АТФ. Конечный этап цепочки анаэробного гликолиза проходит под воздействием пируваткиназы, являющейся одновременно коферментом упомянутой фосфофруктокиназы. Если обеспечение клетки кислородом достаточно, пировиноградная кислота, далее превращаясь в ацетил-коэнзим А, поступает в цикл Кребса, где в итоге расщепляется до углекислого газа и воды с образованием 32 молекул АТФ[24,25].

В условиях гипоксии, вызванной ишемией или другими причинами, пировиноградная кислота (пируват) превращается в молочную кислоту, происходит накопление лактата и развивается молочно-кислый ацидоз. Компенсаторные механизмы организма при блокировании физиологического

оксидативного метаболического процесса стремятся компенсировать неадекватную продукцию эндогенной энергии. Обеспечить клетки энергией способны только лишь те 2 молекулы АТФ, которые образовались в итоге анаэробного гликолиза (т.к. 2 АТФ из синтезированных четырех тратятся на образование фруктозо-1,6-дифосфата). Однако при длительной тканевой гипоксии (ишемии) из-за ацидоза начинается прогрессирующее падение активности также и его ключевых ферментов[24].

Критический момент ишемического подавления гликолиза вследствие усиления ацидоза возникает в результате инактивации фермента фосфофруктокиназы (ФФК), количество которого является нормолимитированным, а главное рН-зависимым. В результате прогрессивно подавляется также и анаэробный гликолиз (цепь реакций Эмбден-Мейерхофа) последний источник энергии для страдающих клеток[24].

Многочисленными экспериментальными и клиническими исследованиями, проведенными в 80 - 90-х годах, было установлено, что фруктозо-1,6-дифосфат (FDP), вводимый экзогенно в условиях ишемии, гипоксии и развивающегося вследствие этого ацидоза, позволяет активизировать метаболический путь окисления глюкозы при ФФК, т. к. фруктозо-1,6-дифосфат является физиологическим компонентом процесса расщепления глюкозы и метаболическим звеном в цепи Эмбден-Мейерхофа, способным продуцировать АТФ независимо от активности ключевых ферментов. К тому же, суммарный выход АТФ при введении FDP извне составляет 4 молекулы, т.к. при этом 2 из них не тратятся на фосфорилирование глюкозы. Одновременно FDP является непосредственным активатором самой ФФК (по механизму обратной связи) и ее кофермента пируваткиназы. Действуя таким образом FDP заставляет ферменты вновь активироваться, а они, в свою очередь, возобновляют катализ биохимических превращений субстратов

гликолиза. В результате заблокированная вследствие ацидоза цепь реакций анаэробного гликолиза вновь начинает функционировать и обеспечивает клетки энергией[24,39,49].

Таким образом, при введении экзогенного FDP даже в условиях развивающегося ацидоза в ишемизированных органах возобновляется энергетическое обеспечение клеток, необходимое для поддержания их функций[24].

Немаловажным аспектом механизма действия является регуляция экзогенным фруктозо-1,6-дифосфатом (FDP) процессов, происходящих на мембранном уровне, а именно деятельности натрий-калиевого насоса. В самом деле, компенсацию ионного баланса в клетках осуществляет калий-натриевый насос, работа которого энергозависимым процессом. При энергетическом голоде, развивающемся вследствие ацидоза, калий-натриевый насос перестаёт функционировать, что незамедлительно приводит к дисфункции и гибели клеток. В частности, ионный дисбаланс на мембранах кардиомиоцитов может привести к развитию фатальных нарушений ритма сердца, а именно к фибрилляции желудочков [39].

Применение в комплексе лечения больных ОКС фруктозо-1,6-дифосфата обеспечивает лечение и профилактику развития как наджелудочковых, так и желудочковых аритмий сердца [24].

FDP при острых и критических состояниях поддерживает сердечную деятельность, предупреждая ее остановку; поддерживает энергетические запасы миокарда при гипоксии и физической нагрузке; защищает печень и почки от ишемии; показывает значительную протективную способность для внутренних органов при геморрагическом и травматическом шоках; содействует успешной реанимации. FDP противодействует отрицательным последствиям

гипокалиемии. Установлено, что FDP предотвращает образование токсических кислородных радикалов и защищает эритроциты от гемолиза.

Выводы к главе I.

Таким образом, понимание механизмов метаболических процессов в миокарде и характера их изменений при различных патологических состояниях, несомненно, важно для дифференцированного подхода к лечению заболеваний. Назначение метаболических кардиопротекторов при ишемической болезни сердца и другой кардиальной патологии является патогенетически обоснованным и целесообразным, что было показано в многочисленных клинических исследованиях. Метаболический препараты повышает энергетический метаболизм сердца за счет активации гликолитических путей образования АТФ, значительно снижает образование активных форм кислорода, препятствуя апоптозу клетки, способствует повышению эффективности традиционной терапии как на начальных, так и на развернутых стадиях развития ишемии миокарда.

Применение метаболиков в кардиологической практике уже доказало высокую эффективность и безопасность при лечении как взрослых пациентов, так и детей. При этом широкий спектр положительного воздействия препарата на другие органы и системы делает метаболических препаратов весьма перспективным в плане дальнейших экспериментальных исследований и клинических наблюдений.

ГЛАВА II

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клиническая характеристика обследованных больных.

Проводилось обследование 60 больных с острым коронарным синдромом с и без S-T элевацией, лечившихся в 7 ГКБ г Ташкента. Возраст больных был от 40 до 70 лет (средний возраст $57.1 \pm 7,03$ лет).

В исследование не включались больные с сопутствующим сахарным диабетом, печеночной, почечной и с другими заболеваниями. Всем больным проводились клинические и общепринятые лабораторные методы исследования. Все обследованные больные были разделены на 3 группы. В I группу были включены 20 больных с ОКС, получавших наряду со стандартной терапией метаболический кардиопротектор и антиоксидант FDP. Во II группу были включены 20 больных с ОКС, получавших наряду со стандартной терапией неотон. В III группу были включены 20 больных с ОКС, получавших стандартную терапию (рис.1).

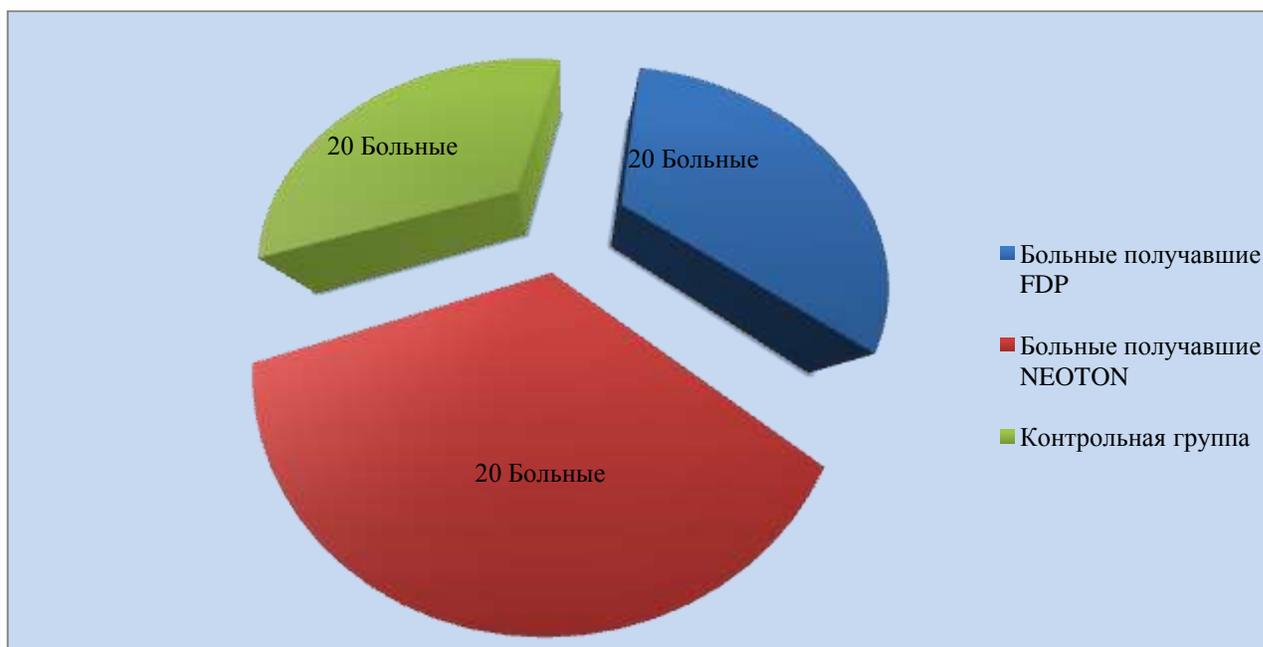


Рис. 1. Распределение больных в исследуемой группе.

В I группе больных мужчин было 11 (55%), женщин-9 (45%), средний возраст $56,2 \pm 5,8$ лет.

Во II группе больных мужчин было 6 (30%), женщин-14 (70%), средний возраст $55,8 \pm 5,5$ лет.

В III группе больных мужчин было 9 (45%), женщин-11 (55%), средний возраст $59,3 \pm 6,2$ лет (таб.1).

Таблица 1

Распределение больных по полу и возрасту

Пол	I группа	II группа	III группа
Мужчины	11 (55%)	6 (30%)	9 (45%)
Женщины	9 (45%)	14 (70%)	11 (55%)
Средний возраст	$56,2 \pm 5,8$	$55,8 \pm 5,5$	$59,3 \pm 6,2$

Среди больных I группы ОКС с S-T элевацией был у 9 и без элевации-у 11 больных, во II группе соответственно-у 7 и 13, а в III группе-у 10 и 10 больных(рис.2).

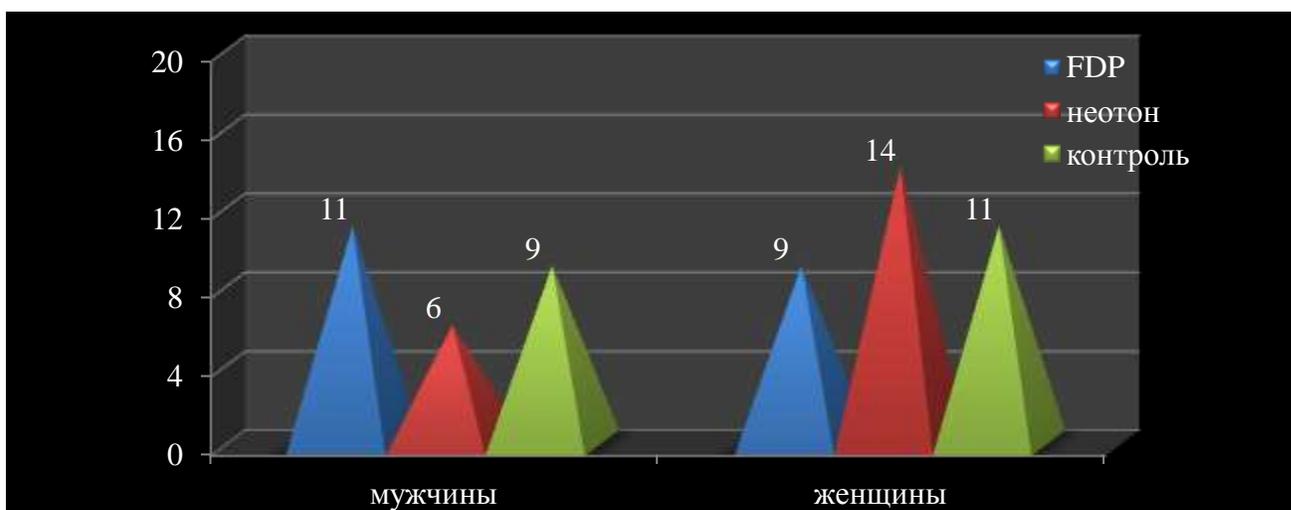


Рис.2. Количество больных ОКС с и без S-T элевацией .

2.2. Методы обследования.

Диагноз ОКС устанавливался по результатам клинических и лабораторно-инструментальных методов исследования. Проводилась клиническая оценка с учетом анкетирования, ЭКГ, ЭхоКГ, определяли параметры липидного спектра крови и определение содержания продуктов ПОЛ – малонового диальдегида (МДА) и диеновых конъюгатов (ДК), активность супероксиддисмутазы (СОД).

При исследовании активности ПОЛ у всех обследованных пациентов выявлено достоверное повышение уровня продуктов ПОЛ-ДК и МДА. Содержание ДК было повышено на 61% ($p < 0,0001$), МДА-на 76% ($p < 0,0001$). Как видно из таблицы 1, активация ПОЛ сопровождалась изменением активности СОД, в частности, выявлено снижение активности СОД на 17,9% ($p < 0,0001$). Указанные изменения свидетельствуют об угнетении системы антиоксидантной защиты у обследованных больных и могут рассматриваться как одна из причин интенсификации процессов ПОЛ, являющихся возможной причиной дестабилизации течения ИБС.

Таблица 2

Исходные данные ПОЛ

Показатель	Значение
МДА, нмоль/л	5,72±1,43
ДК, нмоль/л	2,61±0,47
СОД, МЕ/мг	21,0±1,7

По специально разработанной анкете проводилось анкетирование обследованных больных. Данная анкета включала информацию о характере болевого синдрома. Оценка болевого синдрома при ОКС проводилась по 10

балльной шкале, разработанной Ann. Emerg. Med. 2011 Dec. 58(6). 501-1.USA.(таб.3)

Таблица.3

Оценка болевого синдрома при ОКС по 10 балльной шкале

№	Вопросы	Баллы
1	Боли нет.	1 балл
2	Ощущение боли или дискомфорт в грудной клетке.	1 балл
3	Боли в руках и лопатках.	1 балл
4	Характер боли: жгучие, сжимающие, давящие.	1 балл
5	Боль не купируется нитроглицерином.	1 балл
6	Боли беспокоили последние дни, недели, месяцы.	1 балл
7	В анамнезе ИБС, ИМ, нестабильная стенокардия.	1 балл
8	Продолжительность боли больше 30 минут	1 балл
9	Боль связана с физической нагрузкой, психоэмоциональной нагрузкой.	1 балл
10	Боль уменьшалась после проведенной терапии.	1 балл
	Итого:	10 балл

1-2-балла вероятно стенокардия, 3-5 балла-нестабильная стенокардия, 6-7 балла-ИМ без зубца Q, 8-10 балла-ИМ с зубцом Q.

Анализ опросника больных по 10 балльной шкале выявило у 15 больных-6 баллов, у 17 больных-7 баллов, у 21 больных-8 баллов, у 7 больных-9 баллов (рис.3).

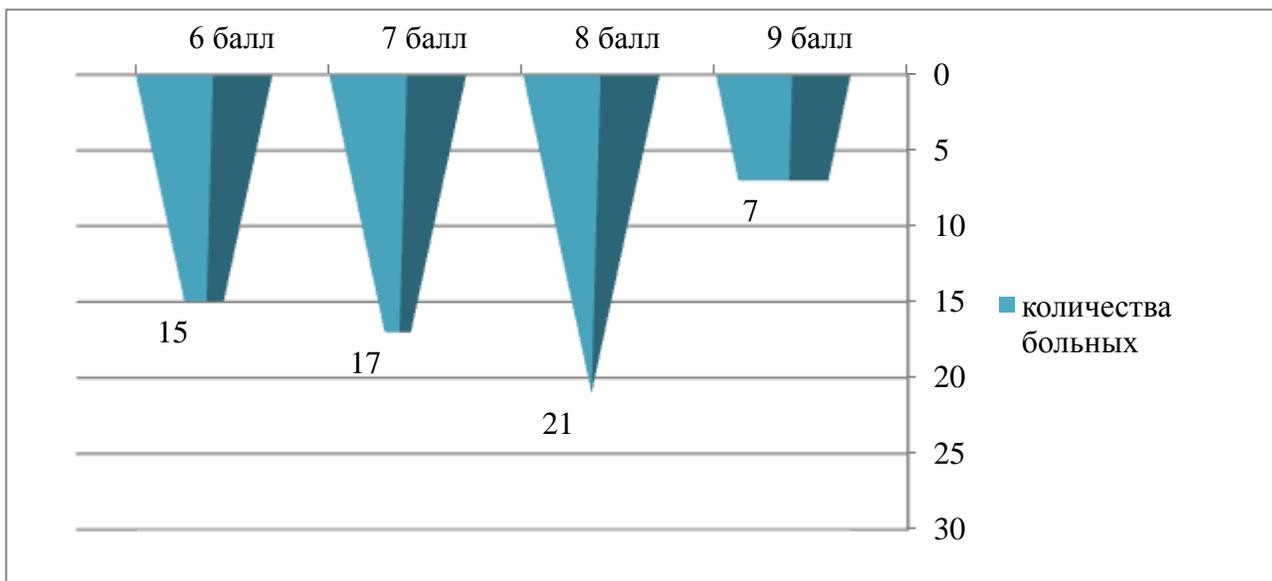


Рис.3. Анализ опросника по 10 балльной шкале.

В I группе больных ОКС трансформировался в нестабильную стенокардию у 9 больных, в ИМ с зубцом Q у 6 больных, в ИМ без зубца Q у 5 больных. Сопутствующая гипертоническая болезнь диагностирована у всех больных, ожирение I степени- у 2 больных. НК I стадии имела место у 6, НК IIa стадии - у 10 больных. Неполная блокада передней ветви левой ножки пучка Гисса выявлена у 1, пароксизм мерцательной аритмии – у 1, синусовая брадикардия- у 1 больного.

Во II группе больных ОКС трансформировался в нестабильную стенокардию у 8 больных, в ИМ с зубцом Q-у 8 больных, в ИМ без зубца Q-у 4 больных. Сопутствующая гипертоническая болезнь отмечалась у всех 20 больных, ожирение I степени было выявлено-у 4. НК I стадии имела место у-4,

НК IIА-стадии-у 2 больных. Неполная блокада передней ветви левой ножки пучка Гисса выявлена у 3, синусовая брадикардия- у 2 больных.

В III группе больных ОКС трансформировался в нестабильную стенокардию у 5 больных, в ИМ с зубцом Q-у 11 больных, в ИМ без зубца Q-у 4 больных. Сопутствующая гипертоническая болезнь отмечалась у всех 20 больных, ожирение I степени имела место-у 1, пиелонефрит-у 1 больного. НК I стадии имела место у 5 больных. Неполная блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса выявлена у 1, неполная блокада правой ножки пучка Гиса-у 3, пароксизм мерцательной аритмии-у 3 больных(рис.4).

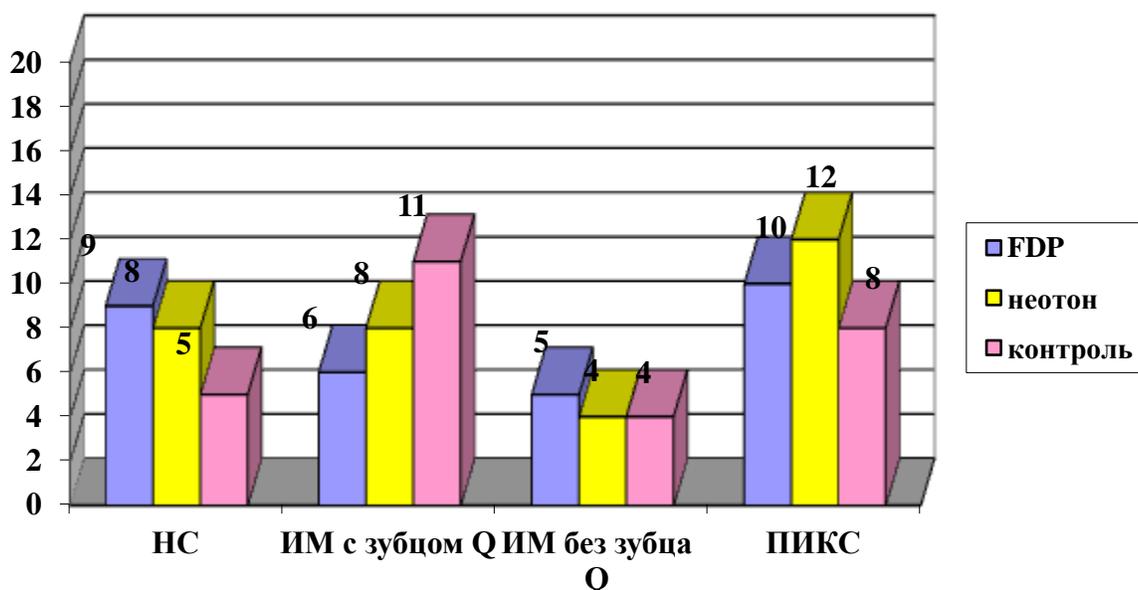


Рис.4. Показатели трансформации ОКС у обследованных больных.

В комплексе лечения больным I группы наряду со стандартной терапией назначали кардиопротектор FDP- содержащий 5 г лиофилизированного порошка D-Фруктозо-1,6-дифосфата тринатриевой соли, производства FASIOPHARMA Srl - Nukleo Industriale (Италия) . FDP назначали внутривенно,

в первые сутки по 10 г, в остальные дни-по 5г в сутки. Курс лечения составил 10 дней.

Больным II группы назначали стандартную терапию и кардиопротектор НЕОТОН - в составе активное вещество - натриевая соль креатина фосфата 1,0 г, производства ALFA WASSERMANN, S.p.A. (Италия). НЕОТОН назначали внутривенно по 3 г в первые сутки, остальные дни по 1 г в день. Курс лечения составил 10 дней.

В качестве стандартной терапии использовали следующие группы препаратов: антиагреганты, антикоагулянты, нитраты, β -блокаторы, ИАПФ, статины.

Электрокардиографическое исследование. Всем обследованным больным проведено ЭКГ исследование в 12 стандартных отведениях при поступлении и в динамике, на аппарате «SHILLER» фирмы «SHILLER» (Швейцария) при необходимости записывали ритмограмму.

Эхокардиографическое исследование. Всем обследованным больным с целью оценки функционального состояния сердца (фракция выброса - ФВ%), проводилось эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) в В- и М режиме сканирования, на аппарате Эходопплерографии «SHENZHENMINDRAY» фирмы «Shenzhen» (Китай). Использовались датчики с частотной характеристикой 3,5 и 5 МГц и углом сканирования 45, 60 и 90 градусов. Эхолокация сердца осуществлялась из 3 - 4 межреберья по парастернальной линии в горизонтальном положении обследуемого на спине или левом боку с приподнятой верхней частью туловища. Для количественной оценки общей сократимости использовался алгоритм Симпсона (метод дисков) из апикального доступа из 2-х и 4-х камерной позиции, с автоматическим расчетом конечно - диастолического объема (КДО), конечно-систолического объема (КСО), ударного объема (УО), фракции выброса (ФВ%).

Выводы к главе II.

Проводилось обследование 60 больных острым коронарным синдромом с и без ST элевацией, лечившихся в 7 ГКБ г Ташкента. Возраст больных был от 40 до 70 лет (средний возраст $57.1 \pm 7,03$ лет). Все обследованные больные были разделены на 3 группы почти аналогичные по возрасту и по трансформаций ОКС. Всем больным проводили клинические и лабораторные (липидный спектр крови, показатели оксидантной и антиоксидантной систем крови) исследования. Записывали ЭКГ в 12 стандартных отведениях. Проводили ЭхоКГ исследование. По специально разработанной анкете проводилось анкетирование обследованных больных.

В комплексе лечения больных I группы наряду со стандартной терапии назначали кардиопротектор FDP- содержащий 5 г лиофилизированного порошка D-Фруктозо-1,6-дифосфата тринатриевой соли, производство FASIOPHARMA Srl - Nukleo Industriale (Италия). FDP назначали внутривенно, в первые сутки по 10 г, остальные дни-по 5г в сутки. Курс лечения составил 10 дней.

Больным II группы назначали стандартную терапию и кардиопротектор НЕОТОН - в составе активное вещество - натриевая соль креатина фосфата 1,0 г, производства ALFA WASSERMANN, S.p.A. (Италия). НЕОТОН назначали внутривенно по 3г в первые сутки, остальные дни по 1г в день. Курс лечения составил 10 дней.

В качестве стандартной терапии использовали следующие группы препаратов: антиагреганты, антикоагулянты, нитраты, β -блокаторы, ИАПФ, статины.

ГЛАВА III.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.

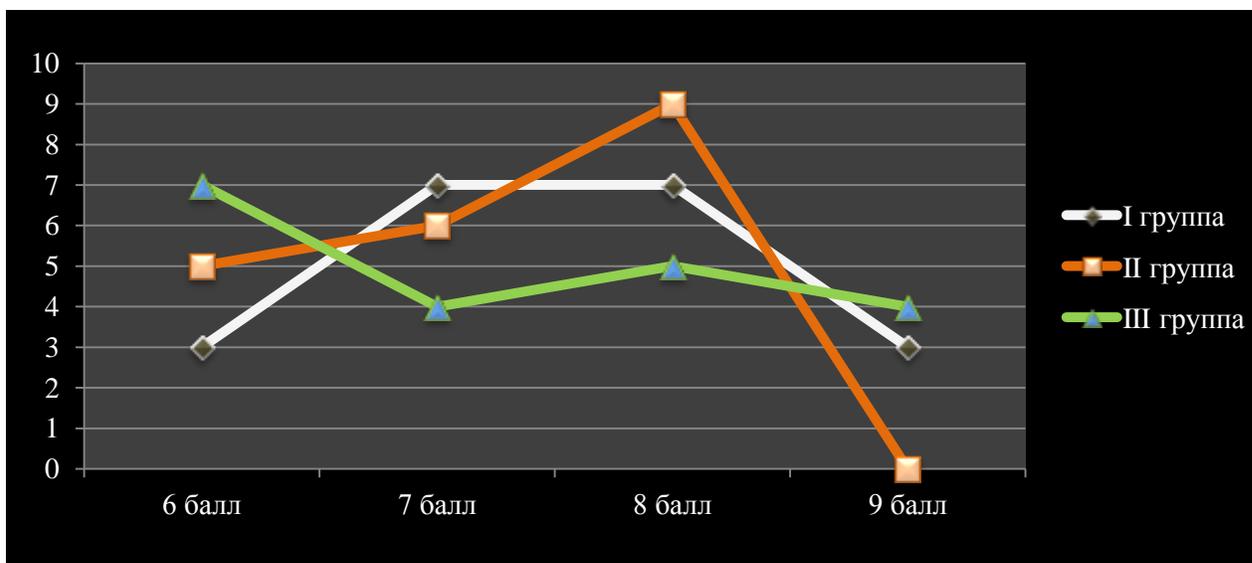
3.1. Результаты анкетирования.

Всем больным проводили общеклинические исследования, анкетирование, лабораторные исследования (липидный спектр крови, показатели оксидантной и антиоксидантной системы крови, коагулограммы). Записывали ЭКГ в 12 стандартных отведениях. Проводили ЭхоКГ исследование. Все исследования проводили до лечения и после лечения

Анализ опросника в I группе больных при поступлении выявил у 3 больных 6 баллов, у 7 больных-7 баллов, у 7 больных-8 баллов, у 3 больных-9 баллов. Анализ опросника во II группе у 5 больных выявил 6 баллов, у 6 больных-7 баллов, у 9 больных-8 баллов. В III группе у 7 больных было 6 баллов, у 4 больных-7 баллов, у 5 больных-8 баллов, у 4 больных-9 баллов (гистограмма.1).

Гистограмма.1.

Анализ опросника при поступлении по 10 балльной шкале.



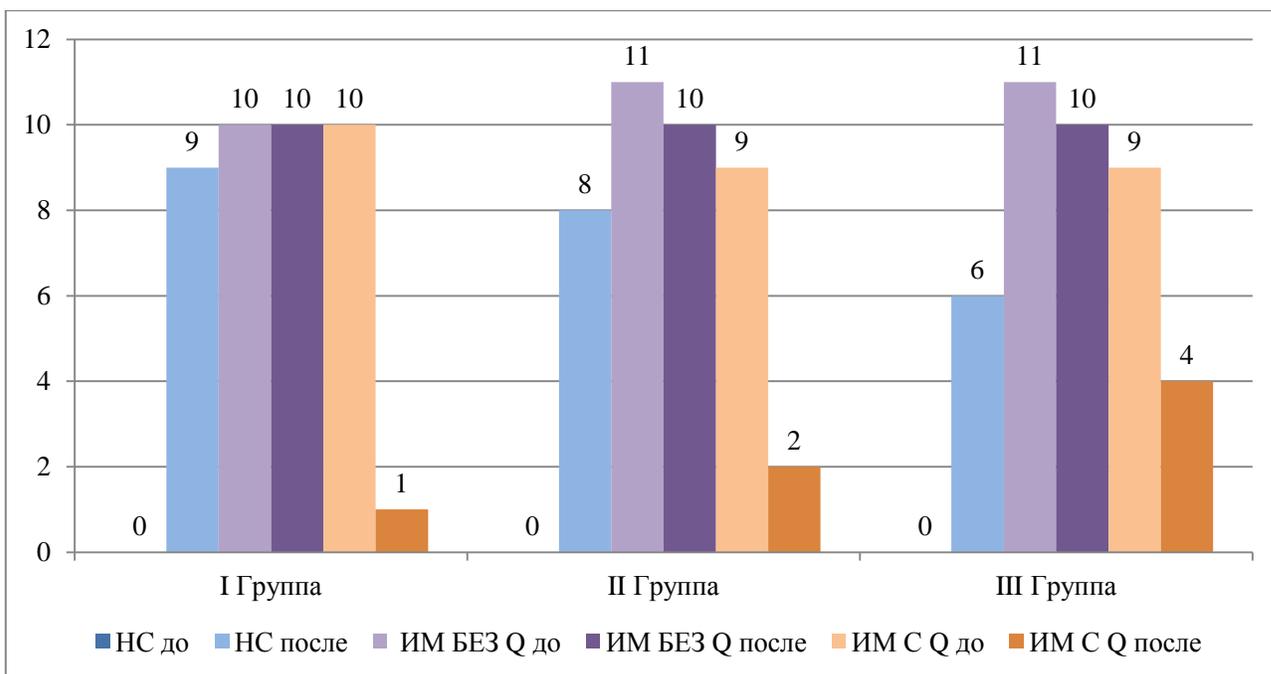


Рис.5. Анализ опросника до и после лечения.

При анализе данных опросника перед выпиской обнаружена тенденция к уменьшению баллов во всех группах больных. Перед выпиской в I группе у 3 больных было 4 балла, у 6 больных-5 баллов, у 8 больных-6 баллов, у 2 больных-7 баллов, у 1 больного-8 баллов, во II группе у 2 больных было 3 балла, у 3 больных-4 балла, у 3 больных-5 баллов, у 6 больных-6 баллов, у 4 больных-7 баллов, у 2 больных-8 баллов, в III группе у 1 больного было 3 балла, у 2 больных-4 балла, у 3 больных-5 баллов, у 3 больных-6 баллов, у 7 больных-7 баллов, у 4 больных-8 баллов (рис.5).

Как видно из приведенных данных анкетирования дополнительное использование в лечении острого коронарного синдрома метаболических препаратов приводило к уменьшению клинических проявлений заболевания, увеличению трансформации ОКС в нестабильную стенокардию и уменьшению в инфаркт миокарда без зубца Q и с зубцом Q .

3.2. Результаты ЭхоКГ исследования.

Изучение показателей ЭхоКГ в I группе больных при поступлении и после лечения выявило что, размерыАО до лечения $3,04 \pm 0,22$ см, после- $3,04 \pm 0,3$ см ($p < 0$); толщина МЖП была до лечения $1,25 \pm 0,28$ см, после- $1,23 \pm 0,2$ см ($p < 0,058$); толщина ЗСЛЖ до лечения- $1,295 \pm 0,25$ см, после- $1,245 \pm 0,22$ см ($p > 0,149$); КДР левого желудка до лечения- $5,371 \pm 0,76$ см, после- $5,19 \pm 0,76$ см ($p < 0,16$); КСР левого желудка до лечения- $4,05 \pm 0,6$ см, после- $3,95 \pm 0,58$ см ($p < 0,83$); КДО левого желудка до лечения- $151,55 \pm 41,7$ мл, после- $143,7 \pm 38,89$ мл ($p < 0,05$); КСО левого желудка до лечения- $80,15 \pm 26,89$ мл, после- $74,8 \pm 24,95$ мл ($p < 0,05$), УО до лечения- $69,9 \pm 11,32$ мл, после- $76,85 \pm 10,87$ мл ($p < 0,048$), ФВ до лечения- $43,55 \pm 6,5$ %, после- $51,4 \pm 5,61$ % ($p < 0,028$); ФУ до лечения- $25,6 \pm 3,51$ %, после- $27,55 \pm 3,7$ % ($p < 0,0938$); размеры ЛП до лечения- $3,6 \pm 0,33$ см, после- $3,6 \pm 0,34$ см ($p < 0$); размеры ПЖ до лечения- $3,25 \pm 0,28$ см, после- $3,21 \pm 0,26$ см ($p < 0,1$)(рис.6).

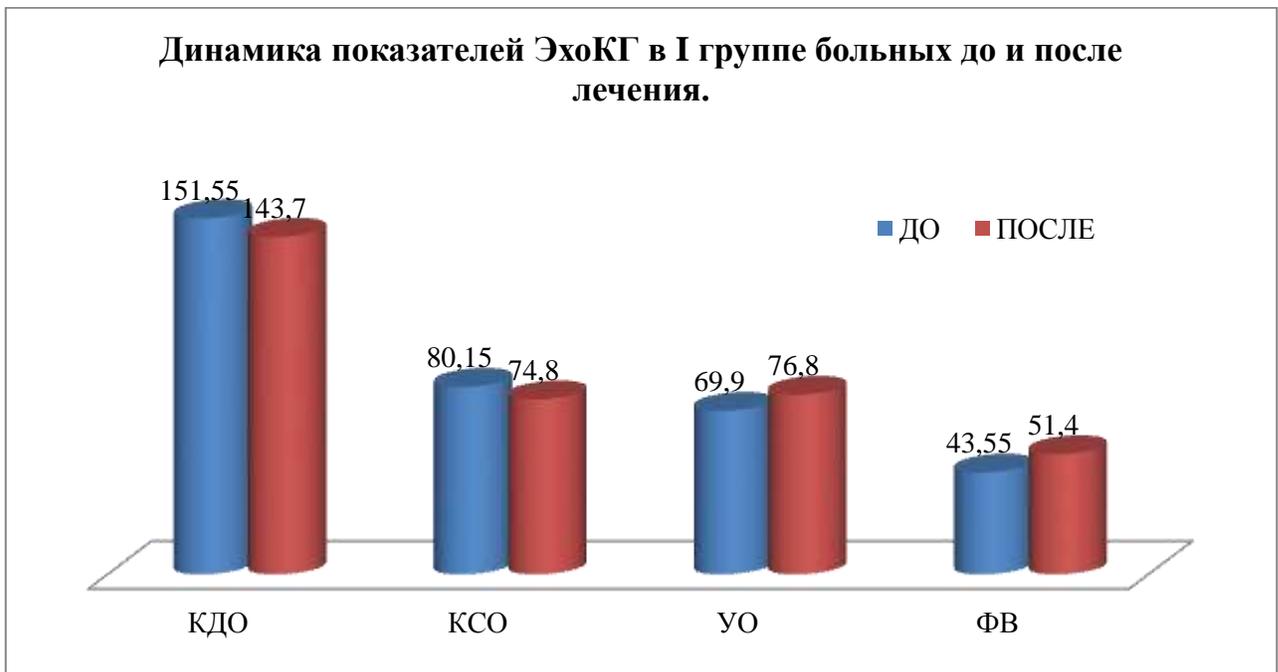


Рис.6. Динамика показателей ЭхоКГ в I группе больных до и после лечения.

Во II группе больных показатели ЭхоКГ размеры АО до лечения были $3,085 \pm 0,22$ см, после- $3,085 \pm 0,25$ см ($p < 0$); толщина МЖП до лечения- $1,26 \pm 0,28$ см, после- $1,2 \pm 0,17$ см ($p < 0,058$); толщина ЗСЛЖ до лечения- $1,2 \pm 0,25$ см, после- $1,2 \pm 0,21$ см ($p > 0,149$); КДР левого желудочка до лечения было- $5,35 \pm 0,71$ см, после- $5,17 \pm 0,74$ см ($p < 0,16$); КСР левого желудочка до лечения- $3,99 \pm 0,64$ см, после- $3,86 \pm 0,56$ см ($p < 0,83$); КДО левого желудочка до лечения- $150,45 \pm 39,63$ мл, после- $142,2 \pm 31,9$ мл, ($p < 0,048$); КСО левого желудочка до лечения- $79,8 \pm 24,44$ мл, после- $73,1 \pm 21,9$ мл ($p < 0,037$), УО до лечения было- $76,35 \pm 12,66$ мл, после- $78,4 \pm 9,5$ мл ($p < 0,035$), ФВ до лечения $48,95 \pm 6,83\%$, после- $55,6 \pm 8,58\%$ ($p < 0,012$); ФУ до лечения $25,6 \pm 3,42\%$, после- $28,2 \pm 4\%$ ($p < 0,038$); размеры ЛП до лечения были $3,64 \pm 0,32$ см, после- $3,64 \pm 0,34$ см ($p < 0$); размеры ПЖ до лечения были $3,22 \pm 0,2$ см, после- $3,16 \pm 0,17$ см ($p < 0,1$)(рис.7).

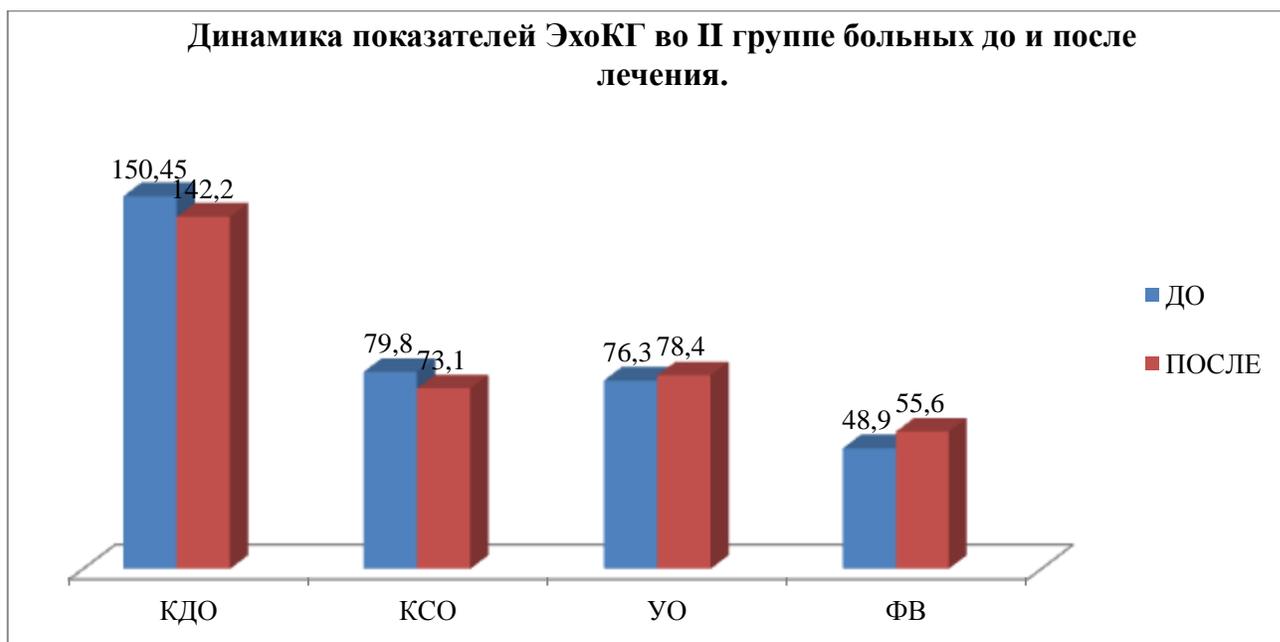


Рис.7. Динамика показателей ЭхоКГ во II группе больных до и после лечения.

В контрольной группе на ЭхоКГ было выявлено диаметр АО до лечения был $3,04 \pm 0,21$ см, после- $3,05 \pm 0,29$ см ($p < 0$); толщина МЖП до лечения $1,3 \pm 0,31$ см, после- $1,25 \pm 0,21$ см ($p < 0,058$); толщина ЗСЛЖ до лечения $1,31 \pm 0,27$ см, после- $1,26 \pm 0,24$ см ($p > 0,149$); КДР левого желудочка до лечения- $5,376 \pm 0,79$ см, после- $5,22 \pm 0,81$ см ($p < 0,16$); КСР левого желудочка до лечения- $4,02 \pm 0,61$ см, после- $3,9 \pm 0,599$ см ($p < 0,83$); КДО левого желудочка до лечения- $147,15 \pm 41,82$ мл, после- $144,35 \pm 41,18$ мл ($p < 0,83$); КСО левого желудочка до лечения- $82,9 \pm 28,24$ мл, после- $79,4 \pm 29,04$ мл ($p < 0,701$), УО до лечения $78,25 \pm 13$ мл, после- $79,05 \pm 10,59$ мл ($p < 0,83$), ФВ до лечения $49,7 \pm 5,45\%$, после- $52,05 \pm 4,65\%$ ($p < 0,048$); ФУ до лечения $25,55 \pm 3,48\%$, после- $25,95 \pm 3,69\%$ ($p < 0,727$); размеры ЛП до лечения $3,585 \pm 0,21$ см, после- $3,57 \pm 0,28$ см ($p < 0$); размеры ПЖ до лечения $3,21 \pm 0,25$ см, после- $3,18 \pm 0,26$ см ($p < 0,1$). (рис.8).

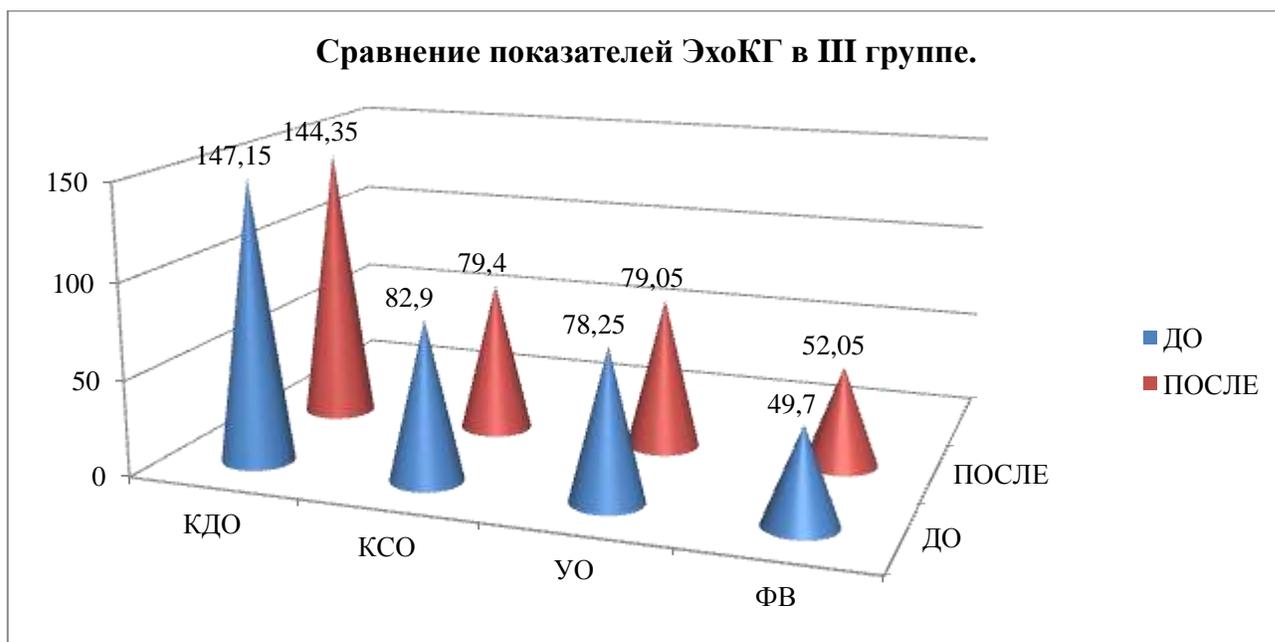


Рис.8. Динамика показателей ЭхоКГ в контрольной группе больных до и после лечения.

Показатели ЭхоКГ у обследованных больных в динамике.

Показатели ЭхоКГ	I группа			II группа			III группа		
	До лечения	После лечения	P	До лечения	После лечения	P	До лечения	После лечения	P
КДО, мл	151,5± 41,7	143,7 ± 38,8	0,05*	150,4 ± 39,6	142,2 ± 31,9	0.048 *	147,1 ±41,8	144,3 ±41,1	0.8
КСО, мл	80,1± 26,8	74,8± 24,9	0,05*	79,8± 24,4	73,1± 21,9	0.04*	82,9± 28,2	79,4± 29,0	0.7
УО, мл	69.9± 11,3	76,8± 10,8	0,05*	76,3± 12,6	78,4± 9,5	0.03*	78,2± 13,0	79,0± 10,6	0.8
ФВ, %	43.5± 6,5	51,4± 5,6	0,03*	48,9± 6,8	55,6± 8,5	0.01* *	49,7± 5,4	52,0± 4,6	0.0 5*

Примечание: * - $p < 0,05$ достоверный; ** - $p < 0,01$ высоко достоверный.

Как видно из таблицы 4, в I и II группах больных получавших FDP и НЕОТОН наблюдалась тенденция к достоверному уменьшению размеров ЛЖ, улучшению показателей локальной и глобальной сократительной функции ЛЖ и достоверное увеличение фракции выброса. В группе больных получавших только стандартную терапию наблюдалось достоверное увеличение только фракции выброса.

3.3. Результаты показателей липидного спектра.

Исследование показателей липидного спектра в I группе больных достоверных изменений не выявило, что возможно было связано с приёмом статинов большинством больных до включения их в исследование. Добавление к стандартной терапии неотона сопровождалось достоверным снижением концентрации ХС ЛПНП на 26%, ($p < 0,05$), увеличением содержания ХС ЛПВП на 32%, ($p < 0,05$) по сравнению со значениями показателей до лечения. Добавление неотона к стандартной терапии сопровождалось более значительным и достоверным снижением концентрации ТГ на 22%, ($p < 0,05$), общего ХС на 32%, ($p < 0,05$) и индекса атерогенности на 42%, ($p < 0,05$) при одинаковом, по сравнению с FDP, влиянии на уровень ХС ЛПНП и ХС ЛПВП.

Однако исходно повышенный уровень ТГ, общего ХС после лечения FDP снижался недостоверно. В контрольной группе отмечалось достоверное снижение показателей ХС ЛПНП, ХС ЛПВП и индекса атерогенности (табл.5).

**Динамика показателей липопротеинов у обследованных больных
до и после лечения.**

Липопротеины крови.	I группа		II группа		III группа	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ТГ, ммоль/л	4,9±0,2	4,5±0,2*	4,8±0,2	3,72±0,4*	4,5±0,3	4,2±0,5
Общий ХС, ммоль/л	6,4±0,5	5,5±0,6*	6,4±0,5	4,3±0,6*	6,5±0,4	6,0±0,3
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,8±0,1	1,06±0,1	0,7±0,1	1,11±0,1*	0,85±0,1	1,1±0,5*
ХС ЛПНП моль/л	3,9±0,3	2,8±0,2	3,9±0,2	2,5±0,3*	3,8±0,2	2,9±0,3*
ХС/ХС ЛПВП	8±0,7	5,1±0,2*	9,1±0,6	3,8±0,2**	7,6±0,5	5,4±0,7*

Примечание: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$. Достоверность различий по сравнению с исходными данными до лечения.

Таким образом, неотон и FDP обладает более выраженными антиоксидантными свойствами, приводит к снижению активности оксидантного стресса и нормализации липидного спектра.

3.4. Результаты показателей ПОЛ.

Изучение показателей ПОЛ у обследованных групп больных показало, что после лечения у всех групп происходит снижение уровня продуктов ПОЛ.

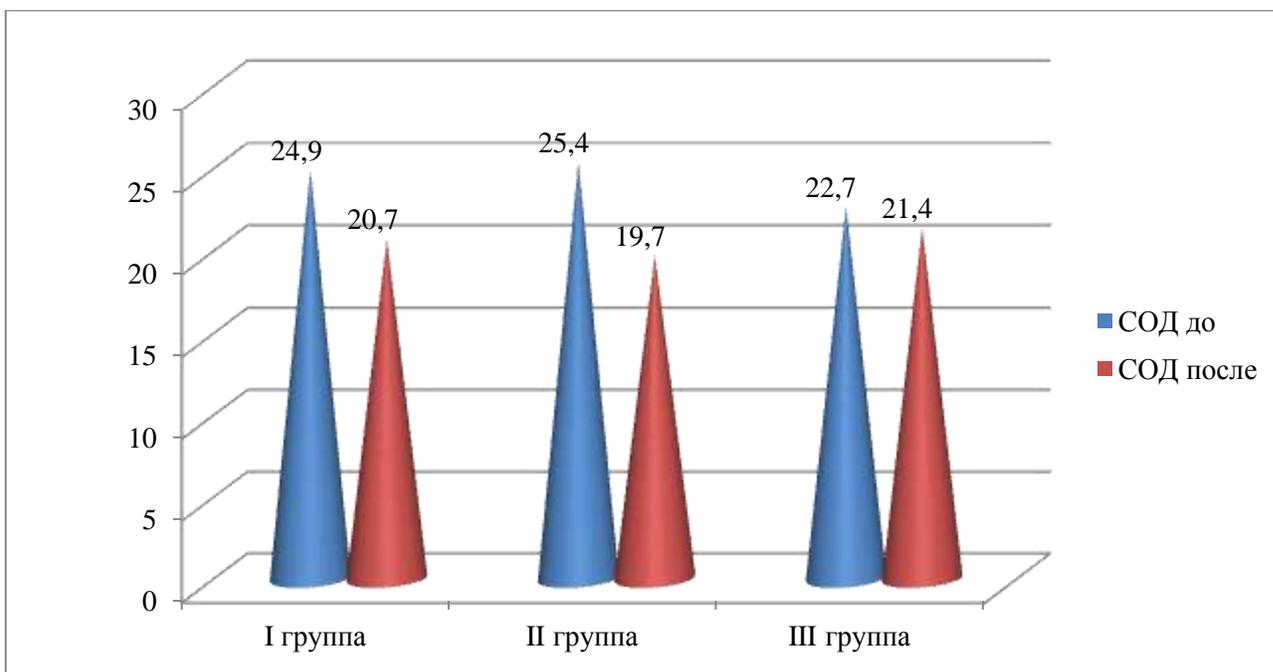


Рис.9. Показатели активности супероксиддисмутазы (СОД).

У больных I-й группы, получавших на фоне стандартной терапии FDP, снижение уровня продуктов ПОЛ было более значительным. У больных этой группы уровень ДК снизился на 18,2% ($p < 0,05$), а содержание МДА на 44,85% ($p < 0,001$). Во II группе уровень ДК снизился на 23,07% ($p < 0,05$), а содержание МДА на 34,81% ($p < 0,01$). Различие с группой стандартной терапии составляет: ДК-8,9%, МДК-22,6% ($p < 0,05$). (рис.10)

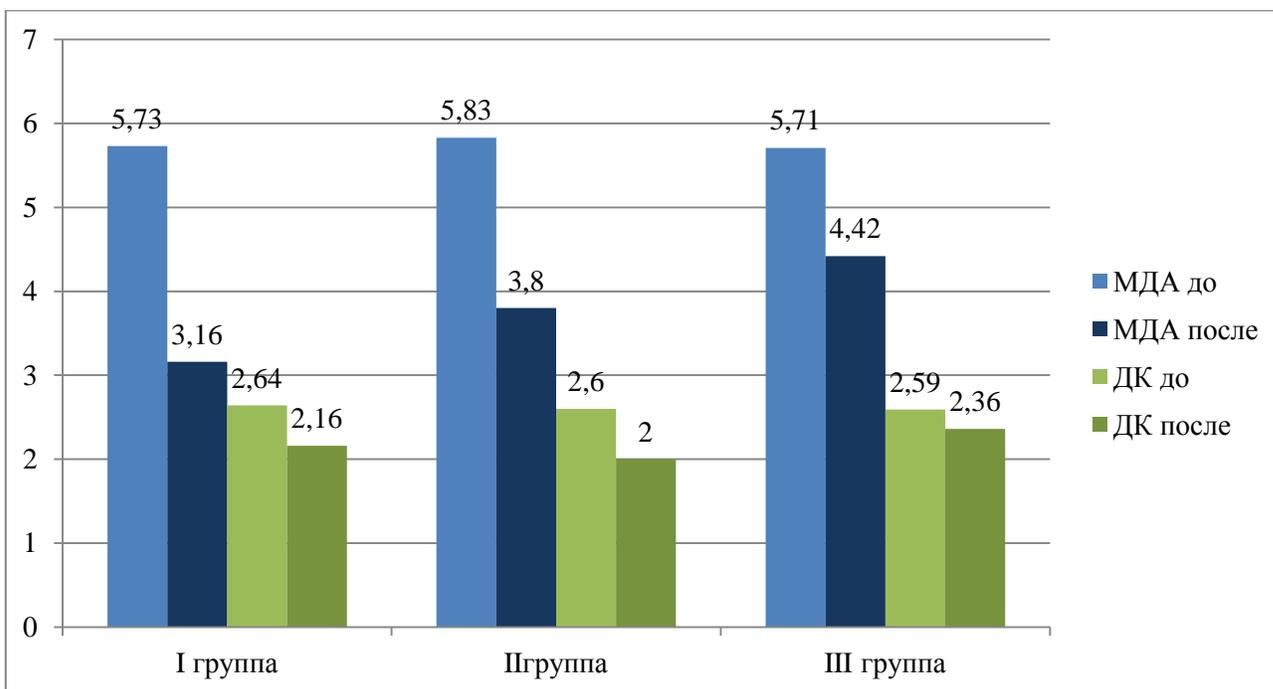


Рис.10. Показатели малонового диальдегида (МДА) и диеновых конъюгатов (ДК).

Анализ динамики активности СОД после проведенного лечения показал положительную её динамику у всех больных. Так, у больных, получавших стандартную терапию, уровень СОД увеличился на 5,73% ($p < 0,08$), а при подключении к проводимой терапии FDP-на 16,86% ($p < 0,05$), а при подключении НЕОТОН а СОД в динамике увеличился на 22,5% ($p < 0,03$) (рис.9.).

Следует отметить, что у всех больных, получавших метаболическую терапию, активность СОД была почти в 3 раза выше, чем у больных, получавших только стандартную терапию.

Таким образом, включение в состав стандартной терапии препаратов FDP и НЕОТОН а улучшает терапевтический эффект, что выражается уменьшением уровня продуктов ПОЛ, стабилизацией состояния и стойким антиангинальным эффектом.

Изучение некоторых показателей коагулограммы в I группе больных выявило : показатели гематокрита до лечения были $40,65\pm 4,8\%$, после- $40,45\pm 4,21\%$ ($p<0,88$); протромбинового индекса до лечения были $95,6\pm 8,89\%$, после- $84,95\pm 8,24\%$ ($p<0,0001$); фибриногена до лечения- $492,85\text{мг/л}\pm 32,5$, после- $473\text{мг/л}\pm 24,26$ ($p<0,038$); время рекальцификации до лечения $79,55\pm 28,4$ сек, после- $94,6\pm 20,8$ сек ($p<0,062$) (Таб.6).

Таблица.6

Показатели коагулограммы в I группе больных.

Показатели	I группа		
	До лечения	После лечения	P
Гематокрит, %	$40,65\pm 4,8$	$40,45\pm 4,21$	($p<0,88$)
Протромбиновый индекс	$95,6\pm 8,89$	$84,95\pm 8,24$	($p<0,0001$) **
Фибриноген, мг/л	$492,85\pm 32,5$	$473\pm 24,26$	($p<0,038$) *
Время рекальцификации, сек	$79,55\pm 28,4$	$94,6\pm 20,8$	($p<0,062$)

Примечание: * - $p<0,05$ достоверный; ** - $p<0,01$ высоко достоверный.

Как видно из данных приведенных в таблице № 6 в I группе больных отмечалось достоверное снижение показателей протромбинового индекса и фибриногена после лечения.

Во II группе больных показатели гематокрита при поступлении были $41,15\pm 4,73\%$, в динамике- $41,2\pm 3,84\%$ ($p<0,97$); протромбинового индекса $96,65\pm 8,52\%$ и $85,4\pm 7,27\%$ ($p<0,0001$); фибриногена $500,2\pm 27\text{мг/л}$ и $476,35\pm 23,9\text{мг/л}$ ($p<0,005$); время рекальцификации $108,65\pm 28,3\text{сек}$ и $122,1\pm 21,57\text{сек}$ ($p<0,099$). (Таб.7).

Показатели коагулограммы в о II группе больных.

Показатели	II группа		
	До лечения	После лечения	P
Гематокрит, %	41,15±4,73	41,2±3,84	(p<0,971)
Протромбиновый индекс, %	96,65±8,52	85,4±7,27	(p<0,0001) **
Фибриноген, мг/л	500,2±27	476,35±23,9	(p<0,005) *
Время рекальцификации, сек	108,65±28,3	122,1±21,57	(p<0,099)

Примечание: * -p<0,05 достоверный; ** - p<0,01 высоко достоверный.

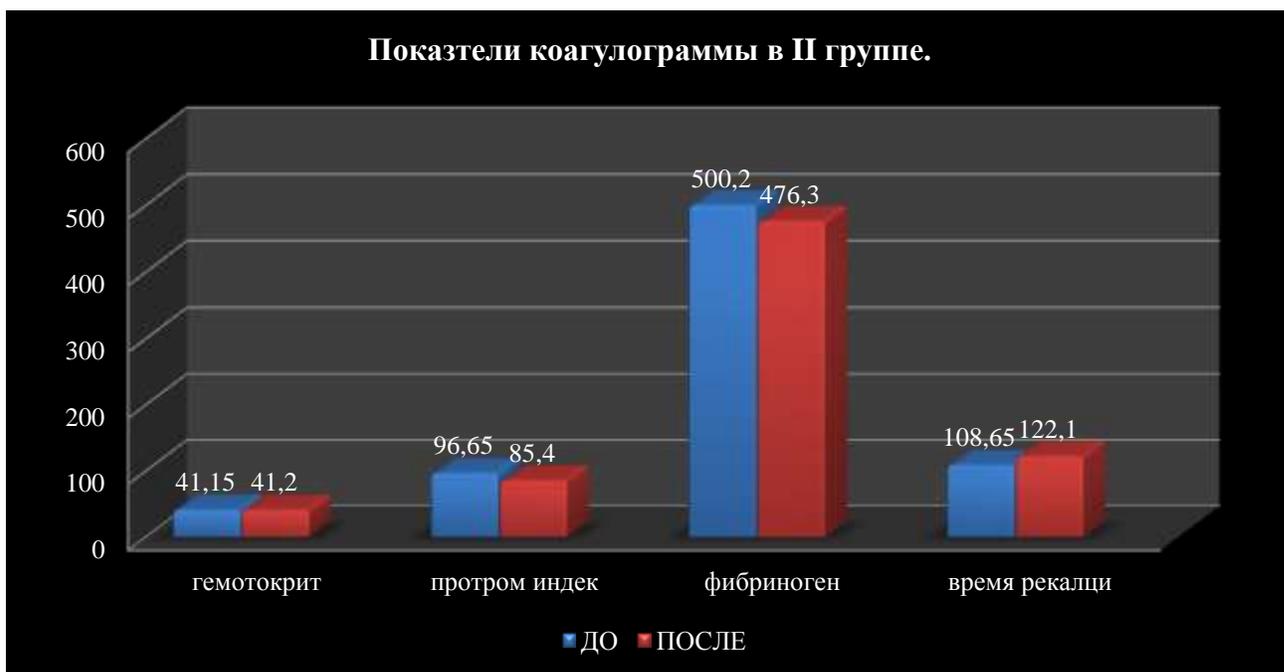


Рис.11. Показатели коагулограммы во II группе больных.

Во II группе больных снижение показателей протромбинового индекса и фибриногена были также достоверными.

В контрольной группе показатели гематокрита при поступлении и в динамике были: $41,85\% \pm 4,23\%$ и $41,8\% \pm 3,69\%$ ($p < 0,96$); протромбинового индекса $99,2\% \pm 8,37\%$ и $87,85\% \pm 7,35\%$ ($p < 0,0002$); фибриногена $592,7 \pm 27,78$ мг/л и $581,25 \pm 28,6$ мг/л ($p < 0,2$); время рекальцификации $92,3 \pm 33,35$ сек и $103,6 \pm 29,04$ сек ($p < 0,26$). (Таб.8).

Таблица.8

Показатели коагулограммы контрольной группе больных.

Показатели	Контрольная группа		
	До	После	P
Гематокрит, %	$41,85 \pm 4,23$	$41,8 \pm 3,69$	($p < 0,96$)
Протромбиновый индекс, %	$99,2 \pm 8,37$	$87,85 \pm 7,35$	($p < 0,0002$) **
Фибриноген, мг/л	$592,7 \pm 27,78$	$581,25 \pm 28,6$	($p < 0,2$)
Время рекальцификации, сек	$92,3 \pm 33,35$	$103,6 \pm 29,04$	($p < 0,26$)

Примечание: * - $p < 0,05$ достоверный; ** - $p < 0,01$ высоко достоверный.

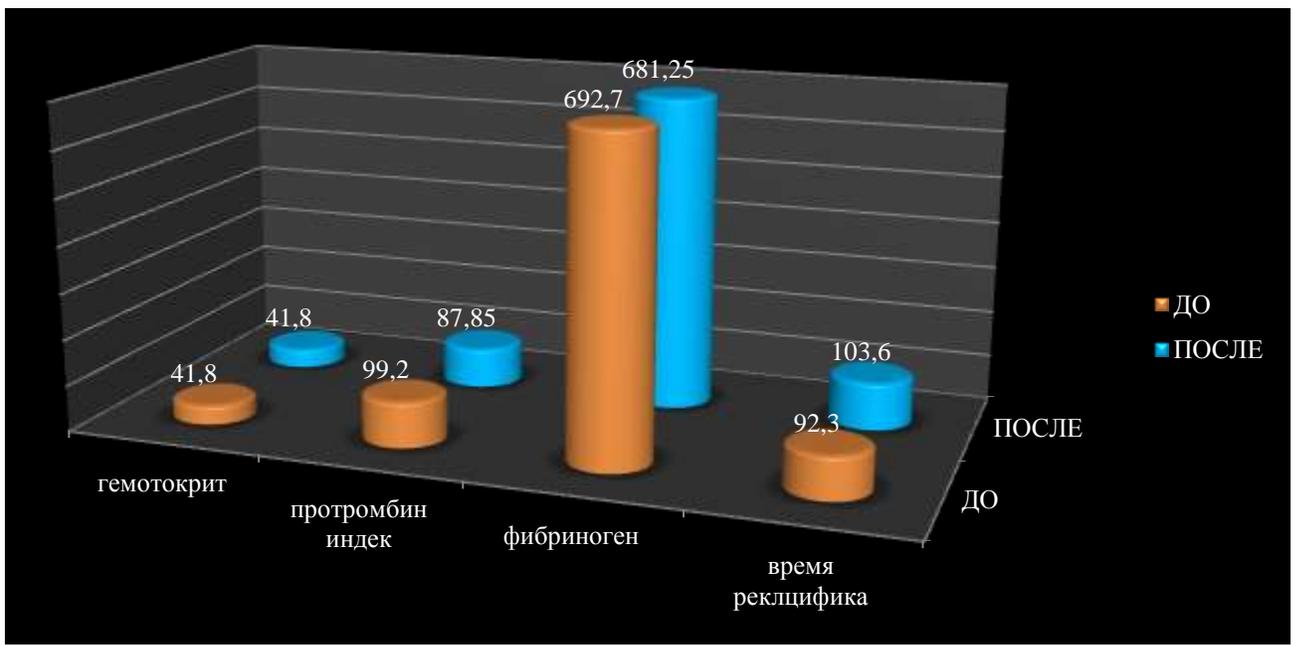


Рис.12. Показатели коагулограммы больных в контрольной группы.

В III группе больных снижение показателей протромбинового индекса были также достоверными.

Следует отметить, что все больные, получавших метаболическую терапию и стандартную терапию до включения получали антиагрегантную терапию. По этому выше изложенные показатели были не истинные. Связи с этим влияние метаболических препаратов на свёртывающие системы крови были недостоверными.

Выводы к главе III.

При анализе данных анкетирования дополнительное использование в лечении острого коронарного синдрома метаболических препаратов приводило к уменьшению клинических проявлений заболевания, увеличению трансформации ОКС в нестабильную стенокардию и уменьшению инфаркта миокарда без зубца Q и с зубцом Q .

В I и II группе больных получавших FDP и НЕОТОН наблюдалась тенденция к достоверному уменьшению размеров ЛЖ, улучшению показателей локальной и глобальной сократительной функции ЛЖ и достоверному увеличению фракции выброса. В группе больных получавших только стандартную терапию наблюдалось достоверное увеличение только фракции выброса.

Исследование показателей липидного спектра в I группе больных достоверных изменений не выявило, что возможно было связано с приёмом статинов большинством больных до включения их в исследование. Добавление к стандартной терапии НЕОТОНА сопровождалось достоверным снижением концентрации ХС ЛПНП на 26%, ($p < 0,05$), увеличением содержания ХС ЛПВП на 32%, ($p < 0,05$) по сравнению со значениями показателей до лечения. Добавление НЕОТОНА к стандартной терапии сопровождалось более значительным и достоверным снижением концентрации ТГ на 22%, ($p < 0,05$), общего ХС на 32%, ($p < 0,05$) и индекса атерогенности на 42%, ($p < 0,05$) при одинаковом, по сравнению с FDP, влиянии на уровень ХС ЛПНП и ХС ЛПВП. Однако исходно повышенный уровень ТГ, общего ХС после лечения FDP снижался недостоверно. В контрольной группе отмечалось достоверное снижение показателей ХС ЛПНП, ХС ЛПВП и индекса атерогенности (табл.5).

Таким образом, НЕОТОН и FDP обладает более выраженными антиоксидантными свойствами, приводит к снижению активности оксидантного стресса и нормализации липидного спектра.

Анализ динамики активности СОД после проведенного лечения указывает, что у всех больных наблюдается положительная динамика. Так, у больных, получавших стандартную терапию, уровень СОД увеличился на 5,73% ($p < 0,08$), а при подключении к проводимой терапии FDP-на 16,86% ($p < 0,05$), а при подключении НЕОТОН а в динамике увеличился на 22,5% ($p < 0,03$). У всех больных получавших метаболическую терапию, активность СОД была почти в 3 раза выше, чем у больных, получавших только стандартную терапию.

Таким образом, включение в состав стандартной терапии препаратов FDP и НЕОТОН усиливает терапевтический эффект, что выражается уменьшением уровня продуктов ПОЛ, стабилизацией состояния и стойким антиангинальным эффектом.

Следует отметить, что все больные, получавших метаболическую терапию и стандартную терапию до включения получали антиагрегантную терапию. По этому выше изложенные показатели были не истинные. С вязи с этим влияние метаболических препаратов на свёртывающие системы крови были недостоверными.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

По данным Всемирной организации здравоохранения ишемическая болезнь сердца занимает одно из первых мест среди причин инвалидизации и смертности (17 млн человек в развитых странах) [Thom T., 2006, WHO, 2010]. Ежегодно 2-2,5 млн. человек во всем мире поступают в отделения неотложной кардиологии с нестабильной стенокардией, ИМ без подъема сегмента ST. Приблизительно в половине случаев нестабильная стенокардия предшествует ИМ.

Ежегодная заболеваемость в индустриально развитых странах мира составляет 6 на 10000 населения.[9]

Острый коронарный синдром — это группа клинических признаков и симптомов ИБС, которые дают основание подозревать развивающийся острый ИМ или НС, в основе которых лежит единый патофизиологический процесс - тромбоз различной степени выраженности, формирующийся над областью разрыва атеросклеротической бляшки или повреждения (эрозии) эндотелия.

Непосредственной причиной развития инфаркта миокарда является окклюзия коронарной артерии, как правило, тромботического происхождения, соответствующей области поражения миокарда. Поэтому основой лечения этих больных является восстановление коронарного кровотока – коронарная реперфузия. Разрушение тромба и восстановление перфузии миокарда приводят к ограничению размеров его повреждения и к улучшению ближайшего и отдаленного прогноза. Повреждение миокарда в результате окклюзии коронарной артерии развивается быстро, и уже через 4-6 часов от начала первых симптомов болезни большая часть ишемизированного миокарда некротизируется. Только восстановление коронарного кровотока в первые 12 часов от начала первых симптомов болезни достоверно улучшает исход заболевания.

Лечение ишемической болезни сердца (ИБС) продолжительное время рассматривалось с позиций улучшения кардиогемодинамики. Известно, что патогенетически обусловленное действие традиционных лечебных средств направлено на снижение потребности миокарда в кислороде или на увеличение поступления кислорода в кардиомиоцит. Препараты, которые влияют на гемодинамические параметры, эффективны, когда речь идет о профилактике приступов стенокардии, но фактически не защищают клетку миокарда от ишемических изменений.

Вот почему в последние десятилетия научный поиск фармакологов, фармацевтов и клиницистов был направлен на синтез, создание и внедрение в медицинскую практику кардиопротекторов — средств, которые успешно устраняют нарушение клеточного метаболизма, ионного гомеостаза и функций мембран кардиомиоцитов, предупреждая развитие необратимых процессов в миокарде. И на сегодняшний день метаболическая терапия полноправно заняла ведущее место в схемах лечения сердечно-сосудистой патологии, войдя в международные рекомендации.

Для выполнения поставленных целей и задач исследования, проводилось обследование 60 больных острым коронарным синдромом с и без ST элевацией, лечившихся в отделениях реанимации и неотложной кардиологии 7 ГКБ г Ташкента. Возраст больных был от 40 до 70 лет (средний возраст $57.1 \pm 7,03$ лет). Все обследованные больные были разделены на 3 группы почти аналогичные по возрасту, полу. Всем больным проводили клинические и лабораторные (липидный спектр крови, показатели оксидантной и антиоксидантной системы крови) исследования. Всем больным также проводили ЭКГ, ЭхоКГ исследования. По специально разработанной анкете проводилось анкетирование обследованных больных.

Анализ данных анкетирования показал уменьшение клинических проявлений заболевания ОКС при применении в комплексе лечения метаболических препаратов, особенно во II группе больных, которым в комплексе лечения был применен НЕОТОН.

При анализе данных анкетирования дополнительное использование в лечении острого коронарного синдрома метаболических препаратов приводило к уменьшению клинических проявлений заболевания. В I группе у 3 больных 4 балла, у 6 больных 5 баллов, у 8 больных 6 баллов, у 2 больных-7 баллов, у 1 больного-8 баллов, во II группе у 2 больных 3 балла, 3 больных 4 балла, у 3 больных 5 баллов, у 6 больных 6 баллов, у 4 больных 7 баллов, у 2 больных-8 баллов, в III группе у 1 больного 3 балла, у 2 больных 4 балла, у 3 больных 5 баллов, у 3 больных 6 баллов, у 7 больных-7 баллов, у 4 больных-8 баллов.

Как видно из приведенных данных анкетирования дополнительное использование в лечении острого коронарного синдрома метаболических препаратов приводило к уменьшению клинических проявлений заболевания, увеличению трансформации ОКС в нестабильную стенокардию и уменьшению инфаркта миокарда без зубца Q и с зубцом Q .

В I и II группе больных, получавших FDP и НЕОТОН наблюдалась тенденция к достоверному уменьшению размеров ЛЖ, улучшению показателей локальной и глобальной сократительной функции ЛЖ и достоверное увеличение фракции выброса. В группе больных получавших только стандартную терапию наблюдалось достоверное увеличение только фракции выброса.

НЕОТОН и FDP обладает более выраженными антиоксидантными свойствами, приводит к снижению активности оксидантного стресса и нормализации липидного спектра.

Включение в состав стандартной терапии препаратов FDP и НЕОТОН усиливает терапевтический эффект, что выражается уменьшением уровня продуктов ПОЛ, стабилизацией состояния и стойким антиангинальным эффектом.

ВЫВОДЫ

1. Применение метаболических препаратов FDP и НЕОТОН в комплексе лечения ОКС приводит к более выраженному улучшению клинического состояния больных, увеличению числа трансформации ОКС в НС и уменьшению в инфаркт миокарда, как без зубца Q, так и с зубцом Q.
2. НЕОТОН, примененный в составе стандартной терапии дополнительно приводил к уменьшению показателей общего ХС на 32%($p<0,05$), ХС ЛПНП-на 26%($p<0,05$), ТГ-на 22%($p<0,05$), увеличению ХС ЛПВП-на 32%($p<0,05$). FDP на липидный спектр крови не влиял.
3. Изучение показателей ПОЛ(ДК и МДА) выявило достоверное снижение этих показателей у больных получавших FDP и НЕОТОН по сравнению с контрольной группой, не получавших метаболическую терапию.
4. Показатели центральной гемодинамики при включении в комплекс стандартной терапии FDP и НЕОТОН имели тенденцию к положительной динамике: уменьшались КДО, КСО, КДР, КСР левого желудочка сердца, увеличивались УО и ФВ левого желудка.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Целесообразно использование неотона и FDP в качестве кардиотрофического препарата в составе стандартной терапии при остром коронарном синдроме, инфаркте миокарда с зубцом Q и без зубца Q, а также при нестабильной стенокардии, особенно сопровождающихся снижением сократительной способности миокарда.
2. При остром коронарном синдроме рекомендовано использовать следующий метод внутривенного введения неотон капельно по 3г в первые сутки, остальные дни по 1г в день, FDP назначали внутривенно, в первые сутки по 10 г, остальные дни по 5г в сутки. Курс лечения 10 дней.
3. Неотон и FDP целесообразно назначать пациентам с:
 - исходно измененными показателями гемодинамики,
 - повышенными показателями реологических свойств крови,
 - низким качеством жизни,
 - повышенным уровнем малонового диальдегида,
 - сниженным уровнем супероксиддисмутазы.
 - низкой активности ферментов антиоксидантной системы – каталазы, супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы и общего антиоксидантного статуса.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. Тезис. Эффективность применения FDP (ФРУКТОЗА -1,6 - ДИФОСФАТА) у больных с ОКС. « X научно практическая конференция клинординаторов и магистров» ТашПМИ 2012 г, СТР 18-19.
2. Статья. Клинико-гемодинамическая эффективность применения фруктозо-1,6-дифосфата и неотона у больных с острым коронарным синдромом. Терапевтический вестник Узбекистана № 1, 2013 г Стр 16-19.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Работы Президента Республики Узбекистан Ислама Каримова

Доклад Президента Республики Узбекистан Ислама Каримова на международном симпозиуме «Национальная модель охраны здоровья матери и ребенка в Узбекистане: «Здоровая мать – здоровый ребенок». 26 ноября 2011.

Основная литература.

1. Аилов А.М. Острый коронарный синдром без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ. Москва 2001
2. Амосов Е.Н. Метаболическая терапия повреждений миокарда, обусловленных ишемией. Новый подход к лечению ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности. Укр.кардиол.журн.-2000-№4.-с.86-92.
3. Бобров В.О., Кулишов С.К. Адаптация ишемичий реперфузийний синдрому у подростков.Полтава: Дивосвит, 2004. — 240 с.
4. Визир А.Д. Отчет о клиническом испытании препарата «Тиотриазолин» /Фарм. Комитет МЗ Украины. — Запорожье, 1993. — 8с.
5. Визир В.А. Клинические аспекты применения милдроната в кардиологии.26-29апреля 2001,-Судак-с.21-28.
6. Гагарша А.А. Кардиопротекторы метаболического ряда тиотриазолин, цитохром,милдронат в комплексной терапии аритмий сердца при некоронарогенных заболеваниях миокарда: Автореферат. Симферополь, 2001. — 20 с.
7. Голиков А.П., Бойцов С.А., Михин В.П., Полумисков В.Ю. Свободно радикальное окисление и сердечно-сосудистая патология: коррекция антиоксидантами. Лечащий врач. — 2003. — №4. — С. 70-74.
8. Залесский В.Н., Гавриленко Т.И., Фильченков А.А. Апоптоз при ишемии и реперфузии миокарда // Лшарська справка. — 2002. — №1. — С. 8-15.

9. Захидова М.З., Ибрагимова М.Ш., Машарипова М.С., Захидова М.У. Боль в груди в практике врача общей практики. Ташкентский институт усовершенствования врачей. Учебно-методическое пособие. Ташкент - 2010-С.20
 10. Коваленко В.Н. Руководство по кардиологии. Под редакцией члена-корреспондента АМН Украины, Киев. МОРИОН 2008. 552-635
- Дополнительная литература.
11. Кольман Я., Рем К.Г. Наглядная биохимия. — М.: Мир, 2000. — 469-480 с.
 12. Лещинский Л.А., Пименов Л.Г., Федоров В.С. Лечебное применение ПИРАЦЕТАМА у больных инфарктом миокарда// Кардиология. - 1987. - Т. 27, N 2. - С.46-50.
 13. Мазур И.А., Волошин Н.А., Чекман И.С., Зименковский Б.С., Стец В.Р. Тиотриазолин: фармакологические аспекты и клиническое применение. — Запорожье, 2005. — 160 с.
 14. Мазур И.А., Волошин Н.А., Чекман И.С., Зименковский Б.С., Стец В.Р. Милдронат . — Запорожье, 2008. — 20 с.
 15. Меерсон Ф.З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца. — М.: Медицина, 1984. — 272 с.
 16. Некоторые вопросы фармакотерапии острого коронарного синдрома. д.м.н., профессор Верткин А.Л., к.м.н., доцент Вовк Е.И., к.м.н. Наумов А.В., к.м.н. Иванов В.С., к.м.н., доцент Шамуилова М.М., Москва 2008г
 17. Нисс А.И., Уманский К.Г., МаксUTOва Э.Л., Рудометов Ю.И. Об эффективности лечения ПИРАЦЕТАМОМ вирусных нейроинфекций// Журнал невропатол. и психиатр. - 1985. - т. 85, вып. 2. - С. 139-145.
 18. Пархоменко А.И. Метаболические подходы к лечению острых и хронических форм ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности // Журн. практ.врача. — 1999. —№1. — С. 22-25.

19. Применение кардиоцитопротекторов у больных острым коронарным синдроме. д.м.н. Спасский Андрей Александрович. Москва 2010г
20. Ройтберг, Струтинский Сердечно-сосудистая система. Москва 2007
21. С.Л. Гришаева, Москва 2001. Острый коронарный синдром.
22. Семиголовский Н.Ю., Оболенский С.В., Рыбкин М.П. и др. Сравнительная оценка эффективности 10 антигипоксических средств в остром периоде инфаркта миокарда// Международн. Мед. Обзоры. - 1994. - т 2, N 5. - С. 334-338.
23. Сиволап В.В. Изменения кардиогемодинамики, процесса перекисного окисления липидов и антиоксидантная активность у больных со стенокардии: Автореф. дис... канд. мед. наук. — Запорожья, 1994.— 17с.
24. Токбулатова М.О., Каражанова Л.К. Республика Казахстан, г. Семипалатинск, медицинская академия. Влияние фруктозо-1,6-дифосфата на динамику нарушений сердечного ритма у больных острым коронарным синдромом
25. Французова С.Б., Яненко В.П., Зотор А.С. Фармакодинамика милдроната //Журн. АМН Украины. 1997, №3, с. 612-624.
26. Хомазюк А.И., Гончар И.В. Энергетический метаболизм миокарда, II Укр. кард. журн. 1999. №2, с. 88-95.
27. Чекман И.С., Горчакова Н.А., Загородний МЛ. Кардиопротекторы клинико-фармакологические аспекты. // Запорожский мед. Журн, 2003. №2, -с. 251-252.
28. Чекман И.С., Горчакова Н.А., Французова С.Б., Минцер В.О. Кардиопротекторы клинико-фармакологическне аспекты Украшський мед. часопис. 2003. №6(38). с. 18-25.

29. Эдди Л , Палат Д , С Хониг , Дауни Ж М. США 2000. Отсутствие прямого действия фруктозо 1,6-дифосфат на инфаркта миокарда. PMID: 7315982 [PubMed - индексированный для MEDLINE]
30. Якушева Ольга Алексеевна .Терапия больных с острым коронарным синдромом после прямой реваскуляризации на основе комбинированной коррекции системы гемостаза. «Воронежск, Государственная Медицинская Академия имени Н.Н. Бурденко» 2011.
31. Andreotti F., Davies G.J., Hackett D.R., Khan M.I., De Bart A.C., Aber V.R., et al. Major circadian fluctuations in fibrinolytic factors and possible relevance to time of onset of myocardial infarction, sudden cardiac death and stroke. *Am J Cardiol*, 1988; p 62:635-7.
32. Cheng G.C., Loree H.M., Kamm R.D., Fishbein M.C., Lee R.T. Distribution of circumferential stress in ruptured and stable atherosclerotic lesions. A structural analysis with histopathological correlation. *Circulation* 1993;87:1179-87.
33. Davies M.J. A macro and micro view of coronary vascular insult in ischemic heart disease. *Circulation* 1990;82(3 Suppl):II38-46.
34. Davies M.J. Stability and instability: two faces of coronary atherosclerosis. The Paul Dudley White Lecture 1995. *Circulation* 1996;94:2013-20.
35. Davies M.J., Bland J.M., Hangartner J.R., Angelini A., Thomas A.C. Factors influencing the presence or absence of acute coronary artery thrombi in sudden ischaemic death. *Eur Heart J* 1989;10:203-8.
36. Davies M.J., Richardson P.D., Woolf N., Katz D.R., Mann J. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: role of extracellular lipid, macrophage, and smooth muscle cell content. *Br Heart J* 1993;69:377-81.
37. Edwards W.D. Atherosclerotic plaques: natural and unnatural history. *Monogr Pathol* 1995;37:12-46.

38. Farb A., Burke A.P., Tang A.L., Liang T.Y., Mannan P., Smialek J., et al. Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core. A frequent cause of coronary thrombosis in sudden coronary death. *Circulation* 1996;93:1354-63.
39. FDP : метаболическая поддержка при экстремальных состояниях. Казахстан 2007 www.medexportitalia.com
40. Gertz S.D., Roberts W.C. Hemodynamic shear force in rupture of coronary arterial atherosclerotic plaques. *Am J Cardiol* 1990;66:1368-72.
41. Hansson G.K., Jonasson L., Lojsthe B., Stemme S., Kocher O., Gabbiani G. Localization of T lymphocytes and macrophages in fibrous and complicated human atherosclerotic plaques. *Atherosclerosis* 1988;72:135-41.
42. Lee R.T., Kamm R.D. Vascular mechanics for the cardiologist. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1289-95.
43. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995;91:2844-50.
44. Lin C.S., Penha P.D., Zak F.G., Lin J.C. Morphodynamic interpretation of acute coronary thrombosis, with special reference to volcano-like eruption of atheromatous plaque caused by coronary artery spasm. *Angiology* 1988;39:535-47.
45. Loree H.M., Tobias B.J., Gibson L.J., Kamm R.D., Small D.M., Lee R.T. Mechanical properties of model atherosclerotic lesion lipid pools. *Arterioscler Thromb* 1994;14:230-4.
46. Maclsaac A.I., Thomas J.D., Topol E.J. Toward the quiescent coronary plaque. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1228—41.
47. Muller J.E., Tofler G.H., Stone P.H. Circadian variation and triggers of onset of acute cardiovascular disease. *Circulation* 1989;79:733-43.

48. Richardson P.D., Davies M.J., Born G.V. Influence of plaque configuration and stress distribution on fissuring of coronary atherosclerotic plaques. *Lancet* 1989;2:941-4.
49. Stein P.D., Hamid M.S., Shivkumar K., Davis T.P., Khaja F., Henry J.W. Effects of cyclic flexion of coronary arteries on progression of atherosclerosis. *Am J Cardiol* 1994;73:431-7.
50. Tofler G.H., Brezinski D., Schafer A.I., Czeisler C.A., Rutherford J.D., Willich S.N., et al. Concurrent morning increase in platelet aggregability and the risk of myocardial infarction and sudden cardiac death. *N Engl J Med* 1987;316:1514-8.
51. Tofler G.H., Stone P.H., Maclure M., Edelman E., Davis V.G., Robertson T., et al. Analysis of possible triggers of acute myocardial infarction (the MILIS study). *Am J Cardiol* 1990;66:22-7.
52. Van der Wal A.C., Becker A.E., van der Loos C.M., Das P.K. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation* 1994;89:36-44.
53. <http://lechenie-serdca.ru/ostryj-koronarnyj-sindrom/epidemiologiya-ostrogo-koronarnogo-sindroma.html>
54. <http://meduniver.com/Medical/Neotlogka/544.html>
55. <http://www.who.int/publications/ru/>