

# Современные подходы к антиоксидантной поддержке пациентов с сердечно-сосудистой патологией

В повседневной практике кардиологи и терапевты ежедневно встречаются с пациентами, страдающими ишемической болезнью сердца (ИБС) и артериальной гипертензией (АГ). И, несмотря на огромный опыт, накопленный в этой области, мы продолжаем наблюдать низкую эффективность лечения. Разумеется, это связано не с препаратами, которые используются, и не с терапевтическими схемами, разработанными и утвержденными по результатам международных исследований. Проблема в том, что врачи постоянно сталкиваются с недостаточной приверженностью пациентов лечению. Известно, что около 20 % новых и 85 % повторных назначений не выполняется. Впрочем, это не только российский феномен. Плохое соблюдение лекарственного режима и, как следствие, низкая эффективность терапии обходится для США в 77–100 млрд. долларов ежегодно, в Германии – 2–3 млрд. марок [1].

Как выяснилось, в России среди пациентов, получивших назначение лекарственной терапии, треть выполняет рекомендованную схему лишь частично, а треть вообще не доходит до аптеки, отрицая необходимость в лекарственных средствах [2]. В чем же причины того, что отмечается столь низкий уровень комплаенса, когда дело касается, казалось бы, самого главного: заботы о собственном здоровье?

По результатам анализа опросников, причинами отказа пациентов от приема того или иного гипотензивного средства оказывались побочные эффекты препарата, неадекватный контроль артериального давления (АД), доступность нового антигипертензивного средства, фармакологическое взаимодействие и другие [3]. Указанные причины можно смело экстраполировать на ситуацию с лечением других сердечно-сосудистых заболеваний. При этом отдельной статьёй должна стоять еще одна важнейшая причина низкого уровня комплаенса российских пациентов – более чем неудовлетворительный уровень медицинского образования населения, суеверность, своеобразный менталитет жертвы, выливающийся в постулат «семи смертям не бывать, а одной не миновать».

Целью данной статьи не был детальный анализ проблемы низкого уровня комплаенса. Привлекает внимание иной феномен: чем меньше приверженность пациентов современному медикаментозному лечению, тем большая наблюдается заинтересованность населения к различного рода биологически активным добавкам (БАД), называемых то нутриентами, то ортомолекулярными препаратами, то витаминно-минеральными комплексами. Поскольку это оказалось непреложным фактом, практическим врачам пришлось в последние годы научиться ориентироваться в огромном спектре БАД. И выяснилось, что пациента отпугивает не столько лекарственная форма, сколько представления о «химическом воздействии» на организм, «на печень».

Комплаенс повышается в том случае, когда пациенту объясняют «природность», «натуральность» того средства, которое требуется ему назначить [4]. Это позволяет использовать те препараты, которые, в отличие от большинства БАД, прошли клинические испытания и доказали свою эффективность, однако рассматриваются пациентами как способ нелекарственного, «естественного» воздействия на обменные процессы и здоровье, прежде всего потому, что они не обладают тем немалым спектром побочных эффектов, которыми наполнены аннотации препаратов практических всех фармакологических групп.

В отношении сердечно-сосудистых заболеваний такими оказались средства с антиоксидантной активностью. Как известно, про- и антиоксидантные системы находятся в состоянии динамического равновесия, что поддерживается определенной организацией плазматических и клеточных липидов, динамической системой обмена мембранных фосфолипидов и холестерина, определяющих исходный уровень жесткости и окисляемости клеточных мембран.

Чрезмерная активация свободнорадикальных процессов влечет за собой целый каскад негативных реакций и патологических процессов, лежащих в основе ряда заболеваний. Среди наиболее изученных на сегодняшний день свободнорадикальных патологий оказываются атеросклероз, ишемическая болезнь сердца и артериальная гипертензия, в развитии которых большое значение приобретает неконтролируемая генерация пероксидов. Исходная активация свободнорадикальных процессов при атеросклерозе обусловлена снижением активности естественных антиоксидантных ферментов и дефицитом природных антиоксидантов, а также наличием дислипидемии, при которой содержащиеся в высокой концентрации в крови атерогенные липиды служат легким субстратом для перекисного окисления [5].

Наибольшей эффективностью, отсутствием токсичности и минимальными побочными эффектами характеризуются производные 3-оксипиридина, в частности эмоксипин, который является, пожалуй, одним из первых синтетических антиоксидантных средств, вошедших в широкую клиническую практику. Он ингибирует свободнорадикальное окисление, активно взаимодействует с перекисными радикалами липидов, гидроксильными радикалами пептидов, стабилизирует клеточные мембраны. Кроме того, эмоксипин снижает агрегацию тромбоцитов и нейтрофилов, уменьшает полимеризацию фибрина, ингибирует фосфодиэстеразу циклических нуклеотидов, увеличивает содержание цАМФ и цГМФ в клетках. Опыт применения раствора эмоксипина у больных с острым инфарктом миокарда на фоне традиционной терапии показал, что препарат существенно улучшал клиническое течение болезни, снижал частоту фатальных осложнений,

*От англ. compliance – добровольное следование пациента предписанному ему режиму лечения.*

увеличивал выживаемость больных в острый и подострый период инфаркта.

Дальнейший поиск препаратов метаболического действия привел к появлению новых миокардиальных цитопротекторов, среди которых особый интерес вызывает новый отечественный метаболический кардиоцитопротектор «Мексикор®» (метилэтилпиридинола сукцинат), представляющий собой комплексное соединение антигипоксанта сукцината с антиоксидантом эмоксипином [6].

Антирадикальная составляющая Мексикора – препарат эмоксипин – как уже было сказано выше, является синтетическим антирадикальным средством, обладающим широким спектром биологического действия. Однако, благодаря присутствию в Мексикоре метаболита цикла трикарбоновых кислот – сукцината, препарат проявляет более выраженные антигипоксические свойства, чем эмоксипин. Показано, что сукцинат способен поддерживать при гипоксии активность сукцинатаоксидазного звена. Это важно, так как ФАД-зависимое звено цикла Кребса угнетается при гипоксии и ишемии значительно позднее по сравнению с НАД-зависимыми оксидазами и может достаточно длительно поддерживать энергопродукцию в клетке при условии наличия в митохондриях субстрата окисления в данном звене – сукцината (янтарной кислоты).

Соединение янтарной кислоты с эмоксипином позволило резко повысить проницаемость комплекса через биомембраны и доставку сукцината непосредственно в митохондрии, так как эмоксипин имеет не только свойства антиоксиданта, но и пенетранта. Таким образом, Мексикор, сходный с эмоксипином по структуре основному механизму действия, обладает значительно большим, чем эмоксипин, энергосберегающим и антигипоксическим действием, что является предпосылкой к использованию препарата в кардиологии. Мексикор, сходный с эмоксипином

по механизмам действия, обладает значительно большей антиоксидантной активностью.

Показательным представляется следующее клиническое наблюдение:

*Пациентка С., 80 лет, поступила в терапевтическое отделение в августе 2007 г. с жалобами на боли в области сердца, сердцебиение, головокружение, частые обмороки, одышку. Кроме этого, больную беспокоили ощущение отеки ног, периодически возникающая тошнота, горечь во рту, тупые боли в правом подреберье после еды и в положении лежа на левом боку.*

*Из анамнеза известно, что более 20-ти лет страдает гипертонической болезнью с максимальными подъемами АД до 210/100–110 мм рт. ст. Адаптирована к 150–155/90 мм рт. ст.; использовала коринфар с положительным эффектом, но в начале 90-х гг. его заменили на капотен, который, на ее взгляд, хуже контролировал давление, и больная через год самостоятельно вернулась к приему коринфара. Около 10-ти лет отмечает одышку, возникавшую на первых порах лишь при большой нагрузке, а в последние годы – при ходьбе по квартире и в горизонтальном положении. С 77 лет стали появляться жгучие боли в области сердца с чувством онемения в левой кисти и предплечье при нагрузке. Использовала сустак-форте, нитросорбид. Примерно в это же время впервые появились тошнота и горечь во рту, которые пациентка объясняла приемом нитратов. От предлагаемой госпитализации несколько раз отказывалась по семейным обстоятельствам. Постепенно самочувствие ухудшалось: боли в области сердца часто рецидивировали, несмотря на прием лекарств, и купировались каплями Вotchала и нитроглицерином, появилась чувство тяжести в правом подреберье. При этом больная неожиданно заметила, что «коринфаром все-таки вылечила гипертонию»: препарат стал слишком низко снижать давление, а при его отмене оно само*

*по себе стабилизировалось на уровне 155–165/95–100 мм рт. ст. Год назад С. стала отмечать приступы сердцебиения; на ЭКГ в поликлинике аритмию зарегистрировать не удалось, но врач впервые выслушал шум в сердце. В дальнейшем приступы сердцебиения участились, усилилась одышка, появились и стали нарастать отеки ног. При повторном снятии ЭКГ зарегистрирована мерцательная аритмия. Были назначены фуросемид, дигоксин, аспаркам, дозу нитросорбида увеличили до 80 мг/сут. На фоне их использования два месяца назад у больной во время уборки квартиры развился обморок. Стала отмечать головокружение, нарастала слабость, отеки сохранялись. Еще несколько раз при незначительной нагрузке были обмороки. Последняя потеря сознания послужила причиной госпитализации с подозрением на динамическое нарушение мозгового кровообращения. В приемном покое ГКБ №1 была осмотрена невропатологом, заключение которого: «Головокружение и обмороки связаны с церебральным атеросклерозом и дисциркуляторной энцефалопатией III ст.».*

*Состояние больной тяжелое. Повышенного питания. Выраженный цианоз губ, носа. Акроцианоз. Гиперемия щек на фоне бледной с субиктеричным оттенком кожи. Субиктеричность склер. Тургор кожи и мышечный тонус снижены. Массивные отеки голеней и стоп, пастозность поясницы. На пальцах кистей рук узелки Гебердена и Бушара. Над грудной клеткой легочный перкуторный звук с притуплением в нижних отделах слева и тупым звуком ниже угла лопатки справа; дыхание жестковато, в нижние отделы справа не проводится, выслушиваются мелкопузырчатые влажные хрипы в нижнезадних отделах слева. ЧД 28–30 в мин. При пальпации грудины определяется систолическое дрожание. Левая граница сердца смещена на 4 см влево от I. medioclavicularis sin., совпадая с приподнимающим разлитым*

**Таким образом, Мексикор, сходный с эмоксипином по структуре основному механизму действия, обладает значительно большим, чем эмоксипин, энергосберегающим и антигипоксическим действием, что является предпосылкой к использованию препарата в кардиологии. Мексикор, сходный с эмоксипином по механизмам действия, обладает значительно большей антиоксидантной активностью.**

верхушечным толчком, который пальпируется в VI межреберье; верхняя граница – по верхнему краю II-ого ребра, правая – на 2 см латеральнее правого края грудины. Ритм неправильный (мерцательная аритмия). В разных сердечных циклах звучность тонов различна, но в целом I тон над верхушкой ослаблен, II тон резко ослаблен над аортальными точками. Над всеми точками выслушивается грубый пансистолический шум, принимающий скребущий характер над аортальными точками и проводящийся в подмышечную область и на сосуды шеи. В ряде циклов выслушиваются дующий диастолический шум во втором межреберье справа от грудины и IV тон. ЧСС 115–130 в мин. Дефицит пульса 25–30 ударов в мин. АД 150/100 мм рт. ст. Живот мягкий, слабо болезненный в правом подреберье. Печень на 6 см выступает из-под края реберной дуги, плотная, край острый. Симптом Ортнера резко положительный. Симптом поколачивания положительный с обеих сторон. Стул со склонностью к запорам. Дизурии нет.

**В анализах крови и мочи:** существенной патологии выявлено не было. При рентгенографии грудной клетки кардиомегалия, признаки выраженного застоя в малом круге кровообращения и уровень жидкости до V ребра (счет спереди) справа. **УЗИ (заключение):** Увеличение печени с диффузным уплотнением ее структуры и расширением внутривенных вен. Утолщение стенок желчного пузыря до 0,5 мм, в просвете множественные конкременты диаметром 0,6–1,2 см. Уплотнение чашечно-лоханочной системы обеих почек с УЗ-признаками отека паренхимы и стенок ЧЛС. Жидкость в правой плевральной полости.

На ЭКГ мерцание предсердий, тахисистолия желудочков. ЧСС 94–158 в мин., Признаки гипертрофии миокарда левого желудочка с нарушением внутрижелудочковой проводимости. Ишемия переднебоковой и нижней стенок левого желудочка. **ЭхоКГ (заключение):** Аортальный стеноз с систолическим раскрытием створок до 0,4 см (пиковый градиент давления 152 мм рт. ст.). Массивный кальциноз и деформация створок аортального клапана, кальциноз аортального кольца. Комиссуральные сращения не определяются. Мелкие кальцинаты в уплотненных створках митрального клапана. Аортальная регургитация I степени, митральная регургитация II степени. Выраженная гипертрофия миокарда левого желудочка (толщина ЗСЛЖ 1,9 см) и межжелудочковой перегородки (толщина МЖП 1,8 см). Дилатация полостей (КДР ЛЖ 7,1 см, левое предсердие 5,2 см). Снижение сократимости миокарда левого желудочка (ФВ 37%).

На основании этих данных нами был сформулирован следующий **клинический диагноз:** Сенильный кальцинированный стеноз устья аорты III стадии, манифестное течение, ст. декомпенсации, кальциноз III степени. Митральная недостаточность. Мерцательная аритмия, постоянная форма, тахисистолический вариант. Гипертоническая болезнь II ст. НК III ст. ФК IV по NYHA. Хронический калькулезный холецистит, ст. обострения. Остеоартрит, узелковая форма, ФНС I ст.

Трудность этого случая заключалась в том, что, с одной стороны, в отечественной медицинской литературе лишь единичные работы посвящены теме сенильного аортального стеноза [7,8], с другой стороны, тяжелый клапанный стеноз, как в случае с нашей пациенткой, является фактическим противопоказанием для назначения большинства препаратов из наиболее используемых кардиологических групп [9]. Мы не имели возможности привлечь к лечению сердечные гликозиды, столь необходимые в данном слу-

чае, петлевые диуретики, антиангинальные средства. Не было удивительным то, что на фоне приема мягкой терапии (конкор 5 мг/сут., верошпирон 50–100 мг/сут., престариум 2 мг/сут., тромбо-асс, а также противовоспалительные и антибактериальные препараты), состояние пациентки улучшалось медленно: сохранялась тахикардия, 1–2 раза в день рецидивировали ангинозные приступы, явления сердечной недостаточности не компенсировались.

Именно тогда было принято решение о подключении к терапии антиоксидантного препарата, в безопасности которого у пациента с сенильным кальцинированным стенозом устья аорты III стадии мы не сомневались. В течение 5 дней Мексикор вводили в дозе 400 мг/сут. (2 раза в сутки), затем 9 дней – каждые 8 ч внутримышечно по 100 мг, далее перевели на прием в капсулах по 100 мг трижды в день (0,3 г/сут).

Начиная с четвертого дня лечения, в статусе пациентки наметилась положительная динамика, и к выписке состояние заметно улучшилось: уменьшились явления НК (регрессировали отеки, застойные явления в легких), боли в области сердца и синкопе не рецидивировали, наметилась положительная динамика на ЭКГ, повысилась до 48% фракция выброса. От возможности кардиохирургической коррекции порока сердца больная категорически отказалась.

Данная клиническая демонстрация весьма показательна. Кроме того, она намечает еще одно направление, в котором использование цитопротекторного антиоксидантного лечение оправдано: аортальный стеноз разной степени, при котором степень гипертрофии миокарда беспрецедентна, клиническая картина драматична, а консервативное лечение не разработано.

Между тем, в других областях кардиологии накоплен немалый опыт работы с Мексикором [10].

Например, использование этого препарата в комплексной терапии **острого коронарного синдрома** позволило существенно уменьшить проявления окислительного стресса (достоверные различия по динамике содержания продуктов перекисного окисления липидов в основной группе и группе сравнения), а также диастолической дисфункции левого желудочка. У больных инфарктом миокарда Мексикор способствовал сокращению зон акинезии и их переходу в состояние гипокинезии, восстановлению нарушенной сегментарной сократимости, а также существенному снижению частоты развития острой застойной левожелудочковой недостаточности и нарушений ритма и проводимости. По результатам ЭКГ-мониторирования у больных нестабильной стенокардией Мексикор способствовал более выраженному, чем в группе сравнения, уменьшению частоты, продолжительности и выраженности ишемии миокарда, ускорял стабилизацию стенокардии [11].

При работе с пациентами, страдающими **стабильной стенокардией** и принимающими пролонгированные нитраты, Мексикор увеличивал физическую толерантность и уменьшал резистентность к нитропрепаратам, развившуюся при их длительном применении [12]. Терапия Мексикором в большей степени, чем при лечении предукталом МВ, сопровождалась увеличением пороговой мощности и объема выполненной работы при ВЭМ. Лечение Мексикором с 1-го мес. приводило к существенному увеличению диаметра плечевой артерии и восстановлению объема кровотока в период активной гиперемии при манжеточной пробе; описанные эффекты сохранялись и после отмены Мексикора, тогда как предуктал МВ оказывал незначительное воздействие на параметры эндотелиальной дисфункции [13].

Имеются данные о положительном влиянии обсуждаемого препарата на кризовое течение **гипертонической болезни** [14]. Кроме того, на животных с экспериментально спровоцированным **атеросклерозом** было показано, что при курсовом введении Мексикора в течение 1 месяца содержание общего холестерина снизилось в 3,5 раза. При этом наблюдаемый эффект реализовался за счет снижения уровня атерогенных фракций липопротеидов низкой и очень низкой плотности. Отмечено также значительное снижение содержания в крови триглицеридов. Препарат вызывал снижение площади липоидных поражений в аорте, обнаруживая защитное влияние на локальные сосудистые механизмы атерогенеза [15].

Учитывая высокую эффективность обсуждаемого препарата у нашей пациентки с тяжелым аортальным стенозом, при котором выбор лечения, как известно, весьма затруднен [16], мы продолжили изучения эффектов Мексикора при сердечно-сосудистой патологии. Применение Мексикора в дозе 300 мг/сут. в течение 2 месяцев у больных ИБС с **сердечной недостаточностью** IIA ст. (II–III ФК по NYHA) и диастолической дисфункцией на фоне традиционной терапии (иАПФ, селективными  $\beta$ 1-адреноблокаторами, диуретиками) приводило к повышению физической толерантности и улучшало субъективную переносимость физической нагрузки и клиническое течение заболевания [17].

Мексикор потенцирует антиишемический эффект стандартной терапии больных с **облитерирующим атеросклерозом** артерий нижних конечностей. В реализации ангиопротекторного действия Мексикора имеют значение антигипоксический, антиоксидантный и гиполлипидемический эффекты препарата. Мексикор в комплексной терапии проявляет ангиопротекторный эффект даже при тяжелой степени хронической артериальной недостаточности [18].

По результатам холтеровского мониторирования ЭКГ подтверждена **противоаритмическая активность** Мексикора как в отношении наджелудочковых, так и желудочковых экстрасистол. Лечение препаратом сопровождалось достоверным уменьшением эпизодов СА-блокады II степени. Исследование автоматической активности синусового узла с помощью чреспищеводной электростимуляции позволило установить улучшение функции водителя ритма после курсового лечения с использованием Мексикора [19,20].

Таким образом, результаты многих отечественных научных работ доказывают целесообразность использования антиоксидантных препаратов, в частности наиболее изученного из них в настоящее время – Мексикора, в комплексной терапии сердечно-сосудистых заболеваний. Не исключено, что описанное в настоящей работе клиническое наблюдение наметит новое направление исследований – роль цитопротекторных средств в терапии клапанных пороков сердца.

### Литература

1. Case A., Le Roux I., Menendez A. Medical compliance and income-health gradients // *American Economic Association – Papers and Proceedings* – 2004. – Vol. 94, № 2 – pp. 331–335.
2. Гуревич К.Г. Комплаенс больных, получающих гипотензивную терапию // *Качественная Клиническая Практика* – 2003. – №4 – с. 53–58.
3. Di Matteo R.M. Variations in patients' adherence to medical recommendations. A quantitative review of 50 years of research // *Medical Care* – 2004. – Vol. 42, №3 – pp. 200–209.
4. Piette, J., Heisler M., Wagner T.H. Cost-related Medication Underuse: Do Patients with Chronic Illnesses Tell their Doctors? // *Archives of Internal Medicine* – 2004. – Vol. 164, №16, pp. 1749–1755.
5. Голиков А.П., Бойцов С.А., Михин В.П. и др. Свободнорадикальное окисление и сердечно-сосудистая патология: коррекция антиоксидантами // *Лечащий Врач* – 2003. – №4.
6. Голиков А.П., Полумисков В.Ю., Михин В.П. и др. Антиоксиданты – цитопротекторы в кардиологии // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* – 2004. – №6, Часть 2.
7. Егоров И.В. Сенильный аортальный стеноз. Лекция для врачей // *Кардиология* – 2001. – Т. 41, №5 – с. 89–93.
8. Егоров И.В. Сенильный аортальный стеноз – век изучения (к 100-летию публикации И. Менкеберга) // *Клиническая медицина* – 2004. – №12 – с. 69–74.
9. Егоров И.В. Сенильный кальцинированный стеноз устья аорты // *Диагностика и лечение пороков сердца и инфекционного эндокардита у лиц пожилого возраста. Пособие для врачей по заказу МЗ РФ* – 2001. – 49 с.
10. Акимов А.Г., Полумисков В.Ю. Перспективы применения миокардиальных цитопротекторов в кардиологической практике // *Terra medica nova* – 2005. – №4. – с. 6–9.
11. Голиков А.П., Давыдов Б.В., Руднев Д.В. и др. Влияние Мексикора на окислительный стресс при остром инфаркте миокарда // *Кардиология* – 2005/ – №7 – с. 21–26.
12. Михин В.П., Михайлова Т.Ю., Харченко А.В. и др. Эффективность пролонгированных нитратов у больных стабильной стенокардией напряжения на фоне сочетанного применения Мексикора // *Клинические исследования лекарственных средств в России* – 2003. – №2 – с. 23.
13. Полумисков В.Ю., Михин В.П., Михайлова Т.Ю. и др. Сравнительная эффективность кардиопротекторов Мексикора и Предуктала МВ у больных стабильной стенокардией напряжения на фоне антиангинальной терапии пролонгированными нитратами и бета-адреноблокаторами // *Тезисы докладов XI Российского национального конгресса «Человек и лекарство»*. Москва, 19–23 апреля – 2004. – с. 258.
14. Голиков А.П., Лукьянов М.М., Полумисков В.Ю. и др. Новые возможности лечения и профилактики гипертонических кризов у больных с сочетанием гипертонической болезни и ишемической болезни сердца // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* – 2005 – №3 – с. 10–16.
15. Сернов Л.Н., Смирнов Л.Д., Шапошникова Г.И. и др. Клинико-экспериментальное исследование противоишемической и гиполлипидемической активности Мексикора // *Клинические исследования лекарственных средств в России* – 2004 – №1 – с. 24–28.
16. Bergeron J., Abelman W.H., Varquez-Milan H. et al. Aortic stenosis. Clinical manifestations and course of the disease. Review of one hundred proved cases // *Arch. Intern. Med.* – 1999. – Vol. 94 – p. 911–924.
17. Савельева В.В., Михин В.П., Григорьева Т.В. Эффективность кардиоцитопротектора Мексикора в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности // *Медицинский академический журнал* – 2006. – том 1, № 7.
18. Инчина И.В., Смирнов Л.Д., Романов М.Д. и др. Ангиопротекторная активность Мексикора при облитерирующем атеросклерозе артерий нижних конечностей // *Ангиология и сосудистая хирургия* – 2007. – Т. 13, №3 – с. 17–20.
19. Богословская Е.Н., Сумин С.А., Михин В.П. и др. Антиаритмическая активность Мексикора у больных острым инфарктом миокарда // *Вестник интенсивной терапии* – 2005. – №6 – с. 6–7.
20. Котляров А.А., Аросланкина О.И. Влияние метаболической терапии Мексикором на течение брадиаритмий // *Медицинский совет* – 2007 – №4 – с. 71–75.