

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Е.В.Шляхто, Т.В.Трешкур, Е.В.Пармон,
Д.В.Рыжкова¹, Е.Н.Михайлов, В.Ю.Полумисков²

ВОЗМОЖНОСТИ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКИМИ ЖЕЛУДОЧКОВЫМИ АРИТМИЯМИ

ФГУ НИИК им. В.А.Алмазова Росздрава, ¹ФГУ ЦНИИРРИ Росздрава,

²Учебно-научный центр УД Президента РФ

С целью изучения влияния метаболитического цитопротектора мексикора на перфузию миокарда и оценки возможности его применения в комплексном лечении пациентов с ишемической болезнью сердца и ишемическими желудочковыми аритмиями обследовано 20 больных в возрасте от 32 до 71 года (средний возраст $49,5 \pm 11,5$ лет), страдающих стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса, подтвержденной положительным результатом пробы с физической нагрузкой.

Ключевые слова: желудочковые аритмии, ишемическая болезнь сердца, мексикор, нагрузочные пробы, холтеровское мониторирование электрокардиограммы, эхокардиография, однофотонная эмиссионная компьютерная томография, позитронная эмиссионная томография.

To study the effect of the metabolic cytoprotector Mexicor on myocardial perfusion and to assess potentialities of its use as a part of complex treatment of coronary patients with ventricular arrhythmias, twenty coronary patients aged 32-71 years (mean 49.5 ± 11.5 years) with II-III-class stable angina confirmed by a positive stress test were examined.

Key words: ventricular arrhythmias, coronary artery disease, Mexicor, stress tests, ECG Holter monitoring, echocardiography, one-photon gamma-camera imaging, positron emission tomography.

Аритмии - не только медицинская, но и серьезная социальная и экономическая проблема. Особенно это относится к нарушениям ритма при ишемической болезни сердца (ИБС), которая составляет примерно 75-80% среди всех заболеваний, приводящих к внезапной смерти (ВС). Основной причиной ВС у больных ИБС является фибрилляция желудочков (ФЖ), и роль желудочковых аритмий (ЖА) высоких градаций, как важнейшего маркера электрической нестабильности миокарда, общепризнанна. При этом наиболее изученными являются клинические и прогностические аспекты нарушений ритма при инфаркте миокарда (ИМ), в то время как значение ЖА в прогнозе ВС у больных хроническими формами ИБС до конца не определено. Следовательно, одна из главных задач - профилактика ВС на ранних сроках развития ИБС, остается нерешенной [1, 6, 8-10].

Одним из методов предупреждения внезапной сердечной смерти, в первую очередь, у больных ИБС является имплантация кардиовертеров-дефибрилляторов. Однако кардиовертер-дефибриллятор - мера паллиативная и проблему ВС она решает лишь отчасти, а при некоторых видах желудочковых тахикардий не применима (частые пароксизмы неустойчивой желудочковой тахикардии - ЖТ). Другим способом, который широко используется во всем мире для лечения ЖТ, является деструкция аритмогенного очага. Вместе с тем рецидивирование ЖА в отдаленные послеоперационные сроки, образование новых очагов эктопической активности требуют повторного вмешательства, что значительно снижает достоинства этого вида хирургического лечения. Кроме того, существуют некоторые технические сложности определения аритмогенной зоны у пациентов на фоне постинфарктного кардиосклероза.

В России до сих пор основной метод лечения ЖА при ИБС консервативный. Однако возможности консервативной терапии ишемических нарушений ритма еще более ограничены, чем некоронарогенных. Это стало очевидно после опубликования результатов исследований CAST I и CAST II (1989 и 1992 гг.), показавших недопустимость назначения препаратов I класса у пациентов с ИБС. Преобладание проаритмогенных свойств над антиаритмическими (АА) в условиях ишемизированного миокарда привело к увеличению ВС у больных ИБС, получавших энкаинид, флекаинид, морицизин. В результате, в качестве приемлемых антиаритмических препаратов (ААП) при ишемических аритмиях остались практически только 2 класса: II-ой - бета-адреноблокаторы и III-ий, - в основном амиодарон и d,l-сotalол [5]. Остается добавить, что и они небезупречны в отношении, как побочных эффектов, так и проаритмогенных реакций.

Поиск эффективных лекарственных средств, обладающих АА свойствами, и, в то же время, относительно безопасных, постоянно продолжается. Так, неоднократно предпринимались попытки использования препаратов, улучшающих обмен веществ в миокарде. Начиная от глюкозо-калий-инсулиновой смеси, полиненасыщенных жирных кислот (ЖК) и заканчивая специфическими модуляторами метаболизма, такими как сукцинатсодержащие препараты (янтарная кислота), ингибиторы γ -бутиробетаин-гидроксилазы (милдронат), производные пиперазина (триметазидин, ранолазин) [2, 7, 24, 26]. Действительно, причина ишемических ЖА у больных с ИБС во многом обусловлена каскадом нарушений метаболизма, связанных с ишемией миокарда. В связи с этим, не исключено, что оптимизация метаболизма кардиомиоцитов, находящихся в условиях гипоксии и образуя-

щих очаг аритмогенеза, может привести к изменению его электрофизиологических функций [15, 21, 27].

Одним из немногих метаболических цитопротекторов, показавших АА активность в условиях экспериментальной ишемии миокарда, является новый отечественный препарат мексикор (М) [2, 12]. Особенно нас привлекли сведения о положительном протекторном эффекте препарата в отношении ЖА в условиях острой ишемии [7]. Поскольку клинические исследования по АА действию М единичны [3, 4, 11], мы сочли работу по изучению влияния М на метаболизм миокарда у пациентов с ИБС и ишемическими ЖА высоких градаций весьма актуальной.

Целью данного исследования было изучить влияние мексикора на метаболизм ЖК, перфузию миокарда и оценить его АА возможности в комплексном лечении пациентов с ИБС и ишемическими ЖА.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В открытом, неконтролируемом исследовании приняли участие 20 больных ИБС в возрасте от 32 до 71 года (средний возраст $49,5 \pm 11,5$ лет), среди которых было 13 мужчин и 7 женщин. Критерием включения в исследование была стабильная стенокардия напряжения II-III функционального класса (ф.к.), подтвержденная положительным результатом пробы с физической нагрузкой (ФН), на высоте которой регистрировалась воспроизводимая ЖА высоких градаций (III-V по классификации Low, Wolf) ишемического происхождения. 8 человек (40%) перенесли в прошлом ИМ. У 11 (55%) пациентов была гипертоническая болезнь II-III стадии. Признаки сердечной недостаточности II ф.к. по NYHA были у 5 пациентов (25%). В исследование не включались пациенты, получавшие витамин В6, триметазидин или милдронат в течение одного месяца до момента назначения М.

Помимо общеклинического обследования всем пациентам были проведены: электрокардиография (ЭКГ), холтеровское мониторирование (ХМ) ЭКГ («Кардиотехника-4000», «Инкарт», Санкт-Петербург), пробы с ФН на тредмиле (Full Vision, USA) по стандартному протоколу Bruce. Следует отметить, что нагрузочные пробы для подтверждения воспроизводимости результатов проводились дважды: в разные дни, в утренние часы после легкого завтрака на фоне отмены антиангинальных препаратов короткого действия за 24 часа, пролонгированного - за 48 часов до исследования.

Кроме того, были выполнены эхокардиография (ЭхоКГ) («Vingmed CFM-800», «Sonotron», Германия), и радионуклидные методы исследования: однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда (ОФЭКТ) и позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) для оценки перфузии и метаболизма миокарда. Исследование проводилось на однофотонном эмиссионном компьютерном томографе (Ecam 71.61 фирмы «Siemens»). До начала терапии М всем пациентам выполнялось исследование перфузии миокарда в покое и при ФН. Из них 17 пациентам была выполнена ОФЭКТ с ^{99m}Tc -тетрафосмином и 3 - ПЭТ с ^{13}N -аммонием. Анализ результатов осуществлялся по срезам ЛЖ, выполненным по трем его осям. Оценка накопления радиофармакологического препарата (РФП) в миокарде ЛЖ проводилась

с использованием полуколичественного анализа по 4-х балльной шкале, где 1 - нормальная аккумуляция перфузионного РФП (захват РФП более 70% от максимального включения в миокард), 2 - умеренно выраженные дефекты перфузии (от 50% до 70%), 3 - значительно выраженные дефекты перфузии (от 25% до 50%), 4 - перфузионные участки (от 0% до 25%).

ПЭТ с ^{11}C -бутиратом натрия (^{11}C -БН) выполнялась для оценки метаболизма ЖК в миокарде дважды: исходно и на фоне терапии М [13]. Для получения изображения, характеризующего захват ^{11}C -БН миокардом (I скан) суммировались кадры от момента окончания прохождения болюса до конца фазы накопления (3-я - 4-ая минуты от момента введения РФП). Томограммы, отражающие скорость выведения РФП из миокарда (II скан) получались суммированием последних кадров (с 21 по 22 минуту от момента введения РФП). Для интерпретации полученных результатов применялся полуколичественный анализ, с помощью которого вычислялся параметр «% выведения РФП», который косвенно отражает скорость утилизации ЖК в различных участках миокарда. Процент выведения РФП из миокарда представлял собой отношение разности SUV над зоной интереса на I скане и SUV над зоной интереса на II скане к SUV над зоной интереса на I скане выраженный в процентах. Величина SUV (Standardized Uptake Value, имп/мКи x кг) - отношение среднего значения величины накопления РФП в зоне интереса к введенной дозе и массе пациента.

Всем пациентам, соответствующим критериям включения, к индивидуально подобранной медикаментозной терапии (β -адреноблокаторы, нитраты, гиполипидемические и антигипертензивные средства, дезагреганты) был добавлен М в суточной дозе 300 мг, лечение которым продолжалось два месяца. АА эффективность М оценивалась по результатам ХМ и нагрузочных проб (количество, характер и продолжительность ЖА). При обработке данных ХМ количество ЖА рассчитывалось на 1 час. Количественные изменения после лечения считались достоверными по критериям Bigger: уменьшение числа одиночных желудочковых эктопических комплексов (ЖЭК) минимум на 75%, парных ЖЭК - на 90%, эпизодов ЖТ - на 100%.

Полученные результаты обрабатывались с помощью программы MS Office Excel 2003. Математическая обработка данных радионуклидных исследований проводилась с использованием программы ROI Tools «EcatV7.1». Для оценки достоверности различий средних в параметрических классах использовался F-тест Фишера. Доверительный интервал составлял 95%; при $p < 0,05$ различия считались достоверными.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

До лечения М большинство больных субъективно нарушения ритма не ощущали, 7 из 20 пациентов указывали, что перебои и сердцебиение сопровождают стенокардию и провоцируются нагрузкой. В конце лечения М у 3 пациентов значительно уменьшились перебои и сердцебиения, связанные с ФН, 3 - совсем перестали их ощущать. В начале терапии М двое из 20 больных отметили ухудшение процессов засыпания, в связи с чем вечер-

Таблица 1.

Динамика результатов ХМ ЭКГ пациентов с ишемическими ЖА на фоне терапии мексикором

		До лечения	После лечения	ААЭ
Одиночные ЖЭК	1	20 (100%)	15 (75%)	15 (75%)
	2	189±343,4	67,6±100	
Парные ЖЭК	1	7 (35%)	4 (20%)	7 (100%)
	2	1,14±1	0,38±0,37	
Неустойчивая ЖТ	1	4 (20%)	0 (0%)	4 (100%)
	2	0,25	0	
Полиморфные ЖА	1	11 (50%)	10 (50%)	0

где, 1 - число пациентов, 2 - количество ЖА, ААЭ - достоверны антиаритмический эффект (по Bigger), рассчитанный по динамике числа пациентов

ний прием М был перенесен на дневное время. Два пациента в самом начале терапии М пожаловались на появление парестезий дистальных отделов верхних конечностей, которые прошли самостоятельно через 10-14 дней без отмены препарата. До назначения М у всех пациентов был синусовый ритм, продолжительность комплекса QRS ни у кого не превысила 120 мс. ЭКГ покоя оказалась измененной у большинства больных: у 12 - умеренная гипертрофия ЛЖ, у 7 - признаки гипертрофии левого предсердия, у 9 - ограниченные нарушения внутрижелудочковой проводимости. Показатели ЭКГ на фоне терапии М существенной динамики не претерпели.

По данным ЭхоКГ ни у кого не было выявлено постинфарктных аневризм, фракция выброса ЛЖ (по Симпсону) у всех пациентов превышала 50%. Признаки нарушения локальной сократимости (зоны акинезии, гипокинезии) определялись у 8 больных.

Результаты нагрузочных проб и ХМ ЭКГ

Как уже указывалось, у всех 20 пациентов до лечения М проба с ФН оценивалась как положительная. В целом по группе толерантность к ФН была средней: $6,7 \pm 1,2$ МЕТ, продолжительность нагрузки $5,7 \pm 2,4$ минут, при этом тип реакции артериального давления у большинства (80%) был гипертензивный.

У 14 пациентов ЖА в покое не определялась, у 4 - до нагрузки были одиночные мономорфные, у 2 - полиморфные ЖЭК. У всех больных во время ФН отмечалось возникновение и/или нарастание имеющейся в покое желудочковой эктопической активности, что проявлялось в увеличении количества одиночных, парных ЖЭК и/или появлении пароксизмов неустойчивой ЖТ. В большинстве случаев (85%) нарастание желудочковой эктопии происходило параллельно с увеличением степени выраженности депрессии ST во время ФН, что воспроизводилось при повторных тестах.

Необходимо заметить, что в литературе до сих пор не существует четкого понятия ишемических аритмий, поэтому любая ЖА у пациентов с ИБС рассматривается как потенциально опасная, ибо считается, что причиной ВС больных ИБС в 75-90% случаев являются желудочковые нарушения ритма [16-20, 28]. В наших публикациях вопросу дифференцирования ЖА у больных ИБС на ишемические и неишемические всегда уделялось пристальное внимание. Мы приводили характеристику арит-

мий, согласно которой ишемическими являются ЖА, возникающие только во время ишемии миокарда, прогрессирующие вместе с ней, воспроизводимые и купирующиеся антиангинальными препаратами. По результатам работ, проведенных ранее, доказательством, что именно эти аритмии прогностически неблагоприятны, послужил факт почти 20% случаев ВС в группе пациентов ИБС и ишемическими ЖА, не получавших адекватной терапии [8, 14]. Эти данные вполне согласуются с результатами других исследователей, которые обнаружили, что у больных ИБС и нагрузочными ЖА летальность была в 3 раза выше, чем у больных, не имевших аритмий при ФН [10].

По нашим представлениям ишемия может активизировать эктопический очаг, расположенный вблизи зоны ишемии, что создает большую опасность трансформации ЖТ в ФЖ. Есть сведения, что у пациентов с ИБС субстратом для возникновения ЖА из ишемической или периинфарктной зоны являются участки миокарда с задержанной желудочковой деполяризацией. Так, в исследовании Corr P.B. и сопр. [15] на ишемизированном миокарде кошек *in-vitro* было показано выраженное нарушение формы потенциала действия, его длительности и пути распространения фронтов де- и реполяризации. В этой же работе было продемонстрировано региональное (в области ишемии) увеличение симпатической активности, что также может не только провоцировать и поддерживать ишемические нарушения ритма, но и способствовать снижению порога ФЖ.

В 4 случаях (из 20), когда ЖА высоких градаций (парные ЖЭК или ЖТ) была главной причиной прекращения пробы с ФН и, по сути, опережала другие значимые критерии прекращения теста - клинические или электрокардиографические, выполнялась фармакологическая проба с нитроглицерином. Эффект купирования аритмии, индуцированной нагрузкой, нитратами короткого действия, наряду с повышением толерантности к ФН, на наш взгляд, был еще одним аргументом в пользу ишемического происхождения ЖА. Кроме того, опосредованный АА эффект нитратов свидетельствовал в пользу предпо-

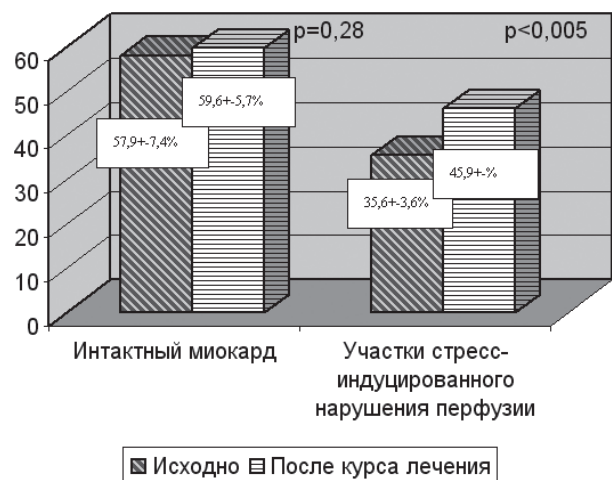


Рис. 1. Динамика среднего значения % выведения РФП из интактного миокарда и участков стресс-индуцированного нарушения перфузии до и после лечения мексикором.

ложения о близости очагов желудочковой эктопической активности и ишемии. Отчасти, в подтверждение нашим данным есть сообщения, что нитроглицерин и верапамил достоверно повышают порог ФЖ только при ишемии миокарда, не проявляя указанное действие при нормальном кровотоке [23, 27].

Результаты ХМ, проведенного до и после лечения М., представлены в табл. 1. Из таблицы видно, что до лечения М все пациенты имели ишемические ЖА высоких градаций. После двухмесячного курса М был получен достоверный АА эффект касательно одиночных, парных ЖЭК и пароксизмов ЖТ.

Результаты радионуклидных методов исследования

При исследовании перфузии миокарда у всех пациентов были выявлены обратимые дефекты перфузии, соответствующие зонам стресс-индуцированной ишемии миокарда. У 8 больных с перенесенным ИМ определялись стабильные дефекты перфузии, соответствующие участкам постинфарктного кардиосклероза. В зонах стресс-индуцированного нарушения перфузии на I скане наблюдалось снижение захвата ^{11}C -БН по сравнению с интактными отделами миокарда. На отсроченных сканах на фоне общего снижения концентрации РФП в интактном миокарде определялось замедление выведения радиоактивной метки в участках стресс-индуцированного нарушения перфузии, что объясняется накоплением промежуточных продуктов метаболизма ^{11}C -БН в зоне функциональной ишемии (рис. 1).

На фоне терапии М аккумуляция и скорость выведения ^{11}C -БН в участках постинфарктного кардиосклероза практически не изменилась. В зонах стресс-индуцированного нарушения перфузии миокарда у всех больных отмечался достоверный прирост % выведения РФП из миокарда, что свидетельствовало об увеличении скорости метаболизма ЖК в зонах гипоксии на фоне проводимого лечения. При этом у 5 пациентов отмечалось увеличение скорости выведения ^{11}C -БН из миокарда до нормальных значений. В интактном миокарде процент выведения РФП из миокарда достоверно не изменился (рис. 1). Серия рисунков (2, 4, 5, 7 - см. на цветной вклей-

ке) иллюстрирует результаты радионуклидных методов исследования пациентов с ишемическими ЖА до и после лечения М.

В качестве демонстрации представляется клинический пример пациента Ж, 69 лет: ИБС, стенокардия напряжения I ф.к., ишемические ЖА высоких градаций.

Больной предъявлял жалобы на сердцебиения, ощущение дискомфорта за грудиной и редкие предобморочные состояния, связанные с ФН, превышающей обычную (бег, катание на лыжах).

При проведении тредмил-теста появились частые одиночные и парные ЖЭК. Критерием прекращения пробы послужила неустойчивая ЖТ с частотой желудочковых сокращений 160 уд/мин, которая купировалась самостоятельно на 1 минуте восстановительного периода. Природа индуцированной нагрузкой

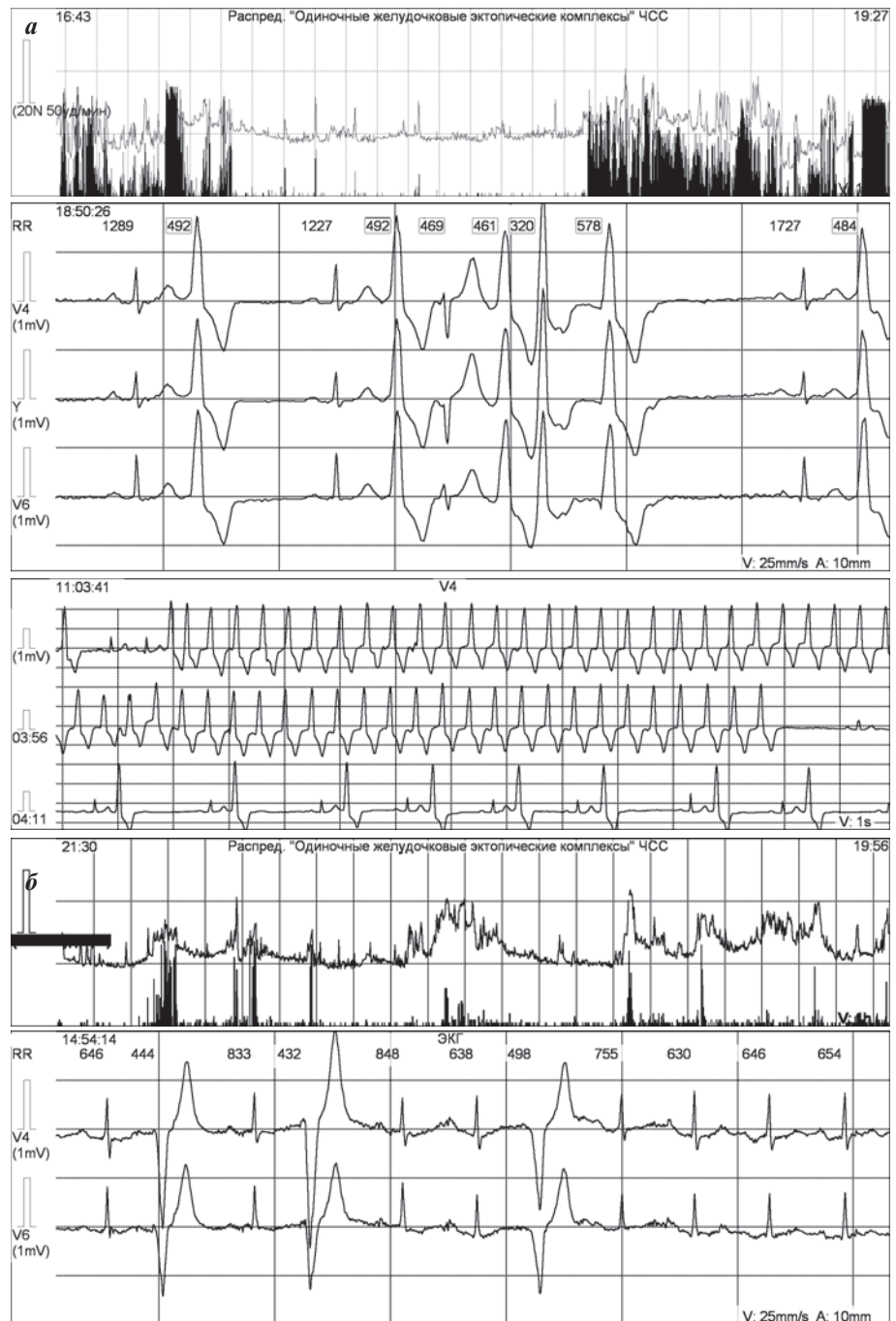


Рис. 3. Результаты холтеровского мониторингирования пациента Ж., 69 лет до (а) и после (б) лечения мексикором.

ЖТ, при высокой толерантности пациента к ФН, была неопределенной (симпато-зависимая, ишемическая?).

Те же данные были получены при ХМ ЭКГ - нарастающая до ЖТ эктопическая активность при ФН без изменений сегмента ST на ЭКГ. Было зарегистрировано 295 пароксизмов неустойчивой ЖТ с ЧСЖ до 130 уд/мин, 16453 одиночных политопных, в том числе разнонаправленных (2-х морфологий), 172 парных желудочковых парасистол (рис. 3а). Фармакологическая нагрузочная проба с нитроглицерином прошла без нарушений ритма, что косвенно позволило судить об ишемическом генезе этой ЖА. Однако прямым доказательством связи ишемии и аритмии послужили результаты ПЭТ (табл. 2, рис. 5). На фоне терапии М самочувствие пациента значительно улучшилось, при проведении контрольного тредмил-теста ЖА уже не определялась. Данные ХМ ЭКГ также свидетельствовали об эффективности М (рис. 3,б). Количество одиночных ЖЭК уменьшилось на 98% (осталось 1528), хотя сохранились комплексы 2-х морфологий. Количество парных ЖЭК сократилось на 87%, пароксизмов ЖТ - на 99% (зарегистрировано лишь 3 короткие «пробежки» ЖТ, состоящие из 3-х комплексов).

Второй клинический пример также иллюстрирует антиишемическое и антиаритмическое воздействие терапии М на ЖА.

Пациент В., 58 лет, обратился с жалобами на возникающие при интенсивной ФН внезапные приступы сердцебиения, головокружения, боли за грудиной, в связи с которыми трижды был госпитализирован с диагнозом: ИБС. Острая коронарная недостаточность. При ХМ ЭКГ, пробе с ФН и стресс-ЭхоКГ, которые проводились на фоне полной медикаментозной терапии, ишемических изменений и аритмии обнаружено не было. Настоящее обследование было проведено при отмене антиангинальной терапии.

Тредмил-тест продолжался до ЧСС 135 уд/мин и носил положительный характер (при высокой толерантности больного к ФН); на высоте нагрузки появились: значимая депрессия сегмента ST-T, ишемическая желудочковая бигеминия и боли за грудиной (рис. 6,а).

При ХМ ЭКГ было выявлено 28 одиночных и 5 парных мономорфных ЖЭК на фоне смещения сегмента ST-T и болей за грудиной. Данные ПЭТ до лечения М представлены на рис. 7, а-б.

После терапии М на высоте тредмил-теста при ЧСС 139 уд/мин (большей, чем при предыдущей пробе до лечения), значимых ишемических изменений и ЖА не было (рис. 6,б). Нагрузка была прекращена из-за усталости пациента. При ХМ аритмия и ишемические смещения ST-T также зарегистрированы не были. Результаты повторной ПЭТ (рис. 7, в-г) свидетельствовали об оптимизации метаболических процессов в участках гипоксии на фоне лечения.

Таким образом, наше предположение о том, что одной из причин истинно ишемических ЖА у больных с ИБС является нарушение окислительного метаболизма, связанное с ишемией миокарда, получило свое подтверждение. Как известно, в основе аритмогенеза при гипо-

Таблица 2.

Результаты ПЭТ пациента Ж., 69 лет, до (1) и после (2) лечения мексикором

Стенки ЛЖ	Сегменты стенок ЛЖ					
	Верхушечные		Средние		Базальные	
	1	2	1	2	1	2
Передняя	59	82	62	76	60	70
Боковая	54	80	58	71	57	71
Нижняя	56	70	60	80	56	65
МЖП	57	76	65	64	61	78

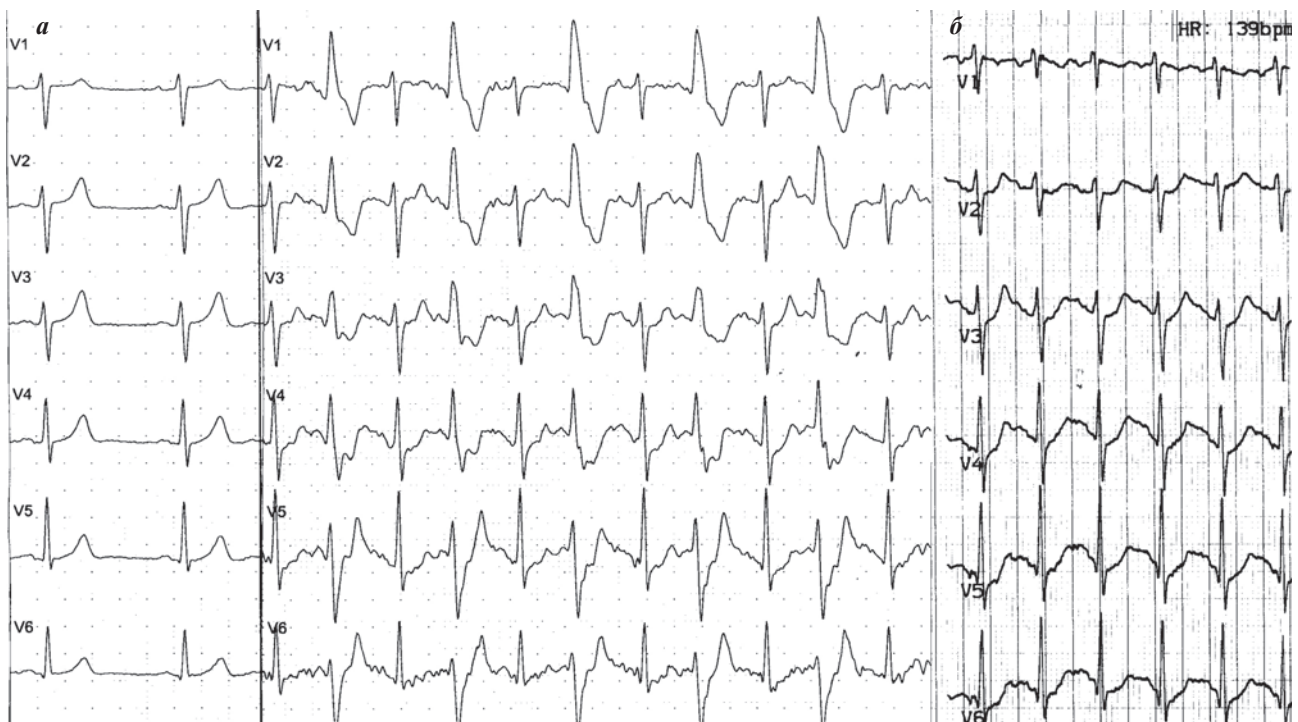


Рис. 6. Результаты нагрузочной пробы пациента В., 58 лет до (а) и после (б) лечения мексикором.

ксии лежит внутриклеточная аккумуляция недоокисленных продуктов катаболизма ЖК, образующихся вследствие замедления процессов бета-окисления и цикла трикарбоновых кислот. Участки хронической ишемии миокарда характеризуются эпизодами «ишемия-реперфузия», периодичность которых зависит от степени нарушения коронарной микроциркуляции. При этом свободные радикалы кислорода, образующиеся в период реперфузии ишемизированного участка миокарда, оказывают ингибирующее действие на метаболизм за счет повреждения митохондриальных мембран и ферментативных систем, участвующих в β -окислении [22, 25].

В настоящем исследовании продемонстрировано положительное влияние терапии М на метаболизм ЖК в миокарде, сопровождающееся АА эффектом. Следовательно, основным механизмом действия М является его способность тормозить свободнорадикальные процессы, способствуя увеличению скорости метаболизма этих

продуктов в зонах гипоксии. Об этом свидетельствуют результаты ПЭТ миокарда до и после лечения М. При этом, если эффект стандартной антиангинальной терапии в отношении ишемических ЖА был опосредованным и кратковременным (отмена антиангинальной терапии приводила к возобновлению аритмии), то АА влияние М, оказалось более стойким.

ВЫВОДЫ

1. Включение мексикора в комплексную терапию больных ИБС, стабильной стенокардией напряжения улучшает окислительный метаболизм ишемизированного миокарда и оптимизирует энергетический обмен в зонах гипоксии.
2. Метаболический цитопротектор и антигипоксикант-антиоксидант мексикор обладает выраженным антиаритмическим эффектом в отношении ишемических желудочковых нарушений ритма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бокерия Л.А., Голухова Е.З., Адамян М.Г. и др. Клинико-функциональные особенности желудочковых аритмий у больных ишемической болезнью сердца. // Кардиология, 1998, 10, 17-24.
2. Бойцов С.А. Цитопротективная терапия при воспалительных заболеваниях миокарда. // ФАРМиндекс-Практик, 2003, 5, 5-21.
3. Бойцов С.А., Фролов А.А., Полумисков В.Ю. Клиническое изучение противоишемического препарата мексикор у больных с неосложненными формами ИМ с зубцом Q. // Клинические исследования лекарственных средств в России, 2004, 2.
4. Голиков А.П., Полумисков В.Ю., Михин В.П., Бойцов С.А. Мексикор в терапии острого коронарного синдрома. // Тезисы докладов XI Российского национального конгресса «Человек и лекарство», Москва, 2004, 123.
5. Голицин С.П. Грани пользы и риска в лечении желудочковых нарушений ритма сердца. // Сердце, 2002, 2(2), 57-64.
6. Доцицин В.Л. Внезапная аритмическая смерть и угрожающие аритмии. // Российский кардиологический журнал, 1999, 1, 46-51.
7. Котляров А.А., Сернов Л.Н. Особенности комбинированного применения Мексикора с некоторыми антиаритмическими препаратами при острой окклюзии коронарной артерии в эксперименте. // Российский кардиологический журнал, 2003, 5.
8. Кушаковский М.С., Трешкур Т.В. Желудочковая парасистолия как фактор риска развития угрожающих аритмий у больных ишемической болезнью сердца. // Материалы 1-ой Северо-западной конференции по проблеме внезапной смерти, С.-Петербург, 1996, 84.
9. Кушаковский М.С. Аритмии сердца. // С.-Петербург, «Фолиант», 1998, 206.
10. Мазур Н.А. Внезапная смерть больных ишемической болезнью сердца. // Москва, «Медицина», 1985.
11. Михин В.П., Михайлова Т.Ю., Харченко А.В., Прасолов А.В. Эффективность пролонгированных нитратов у больных стабильной стенокардией напряжения на фоне сочетанного применения мексикора. // Клинические исследования лекарственных средств в России, 2003, 2, 23.
12. Оковитый С.В. Клиническая фармакология антигипоксикантов (часть II). // ФАРМиндекс-Практик, 2004, 7, 48-63.
13. Рыжкова Д.В. Применение позитронной эмиссионной томографии миокарда с ^{11}C -бутиратом натрия для диагностики ишемической болезни сердца и определения жизнеспособности дисфункцирующего миокарда // Автореф. на соискание ученой степени канд. мед. наук. 2002.
14. Трешкур Т.В. Клинико-электрокардиографическая характеристика ишемических желудочковых аритмий. // Вестник Аритмологии, 2002, 30, 31-39.
15. Corr P.B., Witkovski F.X., Sobel B.E. Mechanisms Contributing to Malignant Dysrhythmias Induced by Ischemia in the Cat. // The Journal of Clinical Investigation, 1978, 61, 109-119.
16. Elhendy A, Sozzi FB, van Domburg RT et al. Relation between exercise-induced ventricular arrhythmias and myocardial perfusion abnormalities in patients with intermediate pretest probability of coronary artery disease. // Eur J Med, 2000, 27(3), 327-32.
17. Elhendy A, Candrasekaran K, Gersh B.J. et al. Functional and prognostic significance of exercise-induced ventricular arrhythmias in patients with suspected coronary disease. // Am J Cardiol, 2002, 90(2), 95-100.
18. Fejka M., Corpus R.A., Arends J. et al. Exercise-induced nonsustained ventricular tachycardia: a significant marker of coronary artery disease? // J Interv Cardiol, 2002, 15(3), 231-5.
19. Felices N.A., Pavon G.M., Barquero A.J.M. et al. Role of coronary artery revascularization and aneurysmectomy in ventricular arrhythmias in the chronic phase of myocardial infarction. // RevEspCardiol, 2002, 55(10), 1052-6.
20. Fralkis J.P., Pothier C.E., Blackstone E.H., Lauer M.S. Frequent ventricular ectopy after exercise as a predictor of death. // The New England J of Medicine, 2003, 348, 9, 781-790.
21. Grynberg A. Роль липидов в метаболизме сердечной мышцы. // Медикография, 1999, 21(2), 29-38.
22. Jurkovicova O., Cagan S. Reperfusion arrhythmias. // Bratisl Lek Listy, 1998, 99(3-4), 162-71.
23. Kent K.M., Smith E.R., Redwood D.R. Epstein S.E. Ben-

eficial electrocardiologic effects of nitroglycerin during acute myocardial infarction. // J Cardiol, 1974, 33, 513-516

24. Leea L., Horowitz J., Frenneaux M. Metabolic manipulation in ischaemic heart disease, a novel approach to treatment. // Eur Heart J, 2004, 25, 634-641.

25. Opie L.H. Reperfusion injury and its pharmacologic modification. // Circulation, 1989, 80(4), 1049-62.

26. Pauly DF., Pepine CJ. Ischemic Heart Disease: Metabolic Approaches to Management. // Clin Cardiol, 2004, 27,

439-441.

27. Verrier R.L. "Neural factors and ventricular electrical instability". In: Sudden death/Ed. H.E. Kulbertus, H.J.J. // Wellens. Heque- Boston-London, Martinus Nijhoff Publishers, 1980, 138-155

28. Windhagen-Mahnert B., Kadish A.H. Application of noninvasive and invasive tests for risk assessment in patients with ventricular arrhythmias. // Cardiol Clin, 2000, 18(2), 243-63.

ВОЗМОЖНОСТИ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКИМИ ЖЕЛУДОЧКОВЫМИ АРИТМИЯМИ

Е.В.Шляхто, Т.В.Трешкур, Е.В.Пармон, Д.В.Рыжкова, Е.Н.Михайлов, В.Ю.Полумисков

С целью изучения влияния мексикора на метаболизм жирных кислот, перфузию миокарда и оценки его антиаритмического действия в комплексном лечении пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и ишемическими желудочковыми аритмиями обследовано 20 больных ИБС в возрасте от 32 до 71 года (средний возраст $49,5 \pm 11,5$ лет), среди которых было 13 мужчин и 7 женщин. Помимо общеклинического обследования всем пациентам были проведены: электрокардиография, холтеровское мониторирование ЭКГ («Кардиотехника-4000», «Инкарт», Санкт-Петербург), пробы с физической нагрузкой на тредмиле (Full Vision, USA) по стандартному протоколу Bruce. Кроме того, были выполнены эхокардиография («Vingmed CFM-800», «Sonotron», Германия), и радионуклидные методы исследования: однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда и позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) для оценки перфузии и метаболизма миокарда. Исследование проводилось на однофотонном эмиссионном компьютерном томографе (Ecam 71.61 фирмы «Siemens»). До начала терапии М всем пациентам выполнялось исследование перфузии миокарда в покое и при ФН. Всем пациентам к индивидуально подобранной терапии был добавлен мексикор в суточной дозе 300 мг, лечение которым продолжалось два месяца.

Продемонстрировано положительное влияние терапии мексикором на метаболизм жирных кислот в миокарде, сопровождающееся антиаритмическим эффектом. Основным механизмом действия мексикора является его способность тормозить свободнорадикальные процессы, способствуя увеличению скорости метаболизма этих продуктов в зонах гипоксии. Об этом свидетельствуют результаты ПЭТ миокарда до и после лечения мексикором. Включение мексикора в комплексную терапию больных ИБС, стабильной стенокардией напряжения улучшает окислительный метаболизм ишемизированного миокарда и оптимизирует энергетический обмен в зонах гипоксии. Метаболический цитопротектор и антигипоксикант-антиоксидант мексикор обладает выраженным антиаритмическим эффектом в отношении ишемических желудочковых нарушений ритма.

POTENTIALITIES OF METABOLIC TREATMENT IN PATIENT WITH ISCHEMIC VENTRICULAR ARRHYTHMIAS

E. V. Shlyakhto, T. V. Treshkur, E. V. Parmon, D. V. Ryzhkova, E. N. Mikhailov, V. Yu. Polumiskov

To assess the effect of Mexicor on the fatty acid metabolism and myocardial perfusion as well as to evaluate its antiarrhythmic effect in the course of combined treatment of patients with coronary artery disease and ventricular arrhythmias of ischemic origin, twenty coronary patients aged 32-71 years (mean 49.5 ± 1.5 years; 13 males, 7 females) were examined. In addition to the general examination, the following tests were performed in all patients: electrocardiography, ECG Holter monitoring ("Kardiotekhnika-4000", Inkart, St. Petersburg), treadmill stress test (Full Vision, USA) according to the standard Bruce protocol. Furthermore, echocardiography ("Vingmed CFM-800", Sonotron, Germany) and radionuclide tests (one-photon gamma-camera imaging and positron emission tomography for assessing the myocardial metabolism and perfusion) were carried out. The tests were performed using a one-photon gamma-camera (Ecam 71.61., Siemens). Prior to the treatment onset, the myocardial perfusion was measured at rest and on exertion. All patients were treated with Mexicor at a daily dose of 300 mg, which was added to the individually selected medical treatment for 2 months.

The beneficial effect of Mexicor on the myocardial fatty acid metabolism accompanied by an antiarrhythmic effect was shown. The main mechanism of the Mexicor action is its ability to inhibit free-radical processes contributing thus to acceleration of their metabolism in hypoxic areas. The results of positron emission tomography before and after treatment with Mexicor are in favor of this fact. The addition of Mexicor to the protocol of combined treatment of coronary patients with stable angina improves the oxidative metabolism of ischemic myocardium and optimizes the energetic metabolism in hypoxic areas. Mexicor, a metabolic cytoprotective and antihypoxic/antioxidative drug, has a significant antiarrhythmic effect in respect of ventricular arrhythmias of ischemic origin.