

## ЭФФЕКТЫ АНТИОКСИДАНТА КАВЕРГАЛА У БОЛЬНЫХ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА, ПОЛУЧАВШИХ СТРЕПТОКИНАЗУ

А.Г.НИКИШИН, З.Ж. ЖУРАБАЕВ, Т.М.МАМАРАСУЛОВ, М.М.ПИРНАЗАРОВ,  
Р.Д.КУРБАНОВ

### Effects of an antioxidant cavergal in acute myocardial infarction patients received streptokinase

A.G.NIKISHIN, T.S.RAHMANOV, Z.J.JURABOEV, T.M.MAMARASULOV,  
M.M.PIRNAZAROV, R.D.KURBANOV

*Республиканский специализированный центр кардиологии*

Изучены показатели электрокардиотопограммы по методу Мароко, частота аритмий по данным холтеровского мониторинга ЭКГ, активность лактатдегидрогеназы, содержание пировиноградной и молочной кислот в крови 80 больных ОИМ, госпитализированных в первые 6 часов заболевания. Анализ мониторинга ЭКГ показал положительное влияние сочетанной терапии тромболитиком и кавергалом на частоту развития желудочковых экстрасистол (ЖЭ). Кавергал положительно влияет на частоту реперфузионных аритмий, возникающих после введения стрептокиназы. Ранее, накануне тромболитической терапии применение проактоцианидина кавергала у больных в острой стадии инфаркта миокарда оказывает цитопротективное действие и способствует улучшению аэробного гликолиза.

The indexes of electrocardiogram by Maroco method, the arrhythmia rates by Holter ECG monitoring, activity of lactate dehydrogenase and the contents of pyruvic and lactic acids in blood of 80 patients with AMI being in-patient at first 6 hours of disease. The analysis of ECG monitoring showed the positive influence of combine therapy by the thrombolytic and cavergal to the frequency of VE development. Cavergal positively influenced to the reperfusion arrhythmia rates originated after the administration of streptokinase. Earlier before the using proactosianidin cavergal in patients in the acute stage of myocardial infarction acts as cyto-protective medicine and promotes to the improving of the aerobic glycolysis.

**Ключевые слова:** острый инфаркт миокарда, тромболитическая терапия, реперфузионная аритмия, проактоцианидин, кавергал

В развитии нарушений сократительной функции миокарда и аритмий, в том числе жизнеопасных форм, определяющая роль принадлежит обширности поражения инфаркта миокарда (ИМ) [6-8]. В остром периоде инфаркта миокарда терапевтические усилия в первую очередь должны быть направлены на сохранение жизнеспособности ишемизированного миокарда. Значение антиоксидантной терапии не однозначно. С одной стороны, назначение антиоксидантных препаратов теоретически обосновано той огромной ролью, которую окислительные реакции играют в патогенезе любого ишемического повреждения [5]. С другой стороны, многие «метаболические» препараты-антиоксиданты не оказывают достоверного клинического влияния на течение и прогноз ишемической болезни сердца [3].

В Узбекистане с начала 80-х годов велись экспериментальные работы по изучению проактоцианидина кавергала - препарата растительного происхождения из коры дуба. В молекуле действующего вещества имеется несколько гидроксильных групп, что, вероятно, обуславливает его действие. Доказано, что кавергал, увеличивая транспорт электронов по дыхательной цепи и скорость фосфорилирования, способствует образованию энергии в митохондриях миоцитов. При введении препарата внутрь эффект начинался уже через час, был наиболее выраженным через 2-3 часа, удлиняя жизнь животных [2]. У экспериментальных животных с перевязанной коронарной артерией при введении кавергала наблюдалось ограничение очага некроза на 46,35%, сохранение в нем «переживающих» миоцитов с увеличением в них количества рибосом, гранул гликогена, митохондрий [1,4]. Все это свидетельствует о необходимости клинической оценки кардиопротективных свойств кавергала. Настоящее

исследование проведено в лаборатории острого инфаркта миокарда Республиканского специализированного центра кардиологии.

### Материал и методы

Обследованы 80 больных с острым инфарктом миокарда (ОИМ), госпитализированных в первые 6 часов заболевания. Средний возраст больных 57,8±1,2 года. От начала болевого синдрома до начала тромболитической терапии в среднем прошло 5,2±1,1 часа. Аритмии при поступлении отмечались у 70 (87,5%) больных. У 54 из них проведена тромболитическая терапия в/в введением 1,5 млн ЕД стрептокиназы по схеме: 300 тыс. ЕД болюсно, затем 1 млн 200 тыс. ЕД капельно в течение 40 минут. Случайным образом больные были разделены на три группы: 28 пациентов 1-й группы за 0,5 часа до начала введения стрептокиназы получали 4 таблетки по 0,5 г (всего 2,0 г) кавергала, растворенных в воде. У 26 больных 2-й группы проводилась только тромболитическая терапия. В 3-ю группу включены 26 больных, не получавших терапию тромболитиком и кавергалом. Все больные получали стандартную терапию ОИМ. Помимо рутинных (ЭКГ, осмотр, анализы крови) исследований, изучались показатели электрокардиотопограммы (ЭКТГ) по методу Мароко [7] в модификации Рябыкиной: AQS – площадь некроза миокарда, AST - площадь ишемического повреждения в динамике в 1-, на 3-, 7- и 10-е сутки. Кроме того, исследовалась частота аритмий по данным холтеровского мониторинга (ХМ) ЭКГ в 1- и на 3- и 10-е сутки. Изучена также динамика активности лактатдегидрогеназы, содержания пировиноградной (ПВК) и молочной кислот (МК) в крови исходно и на 10-е сутки.

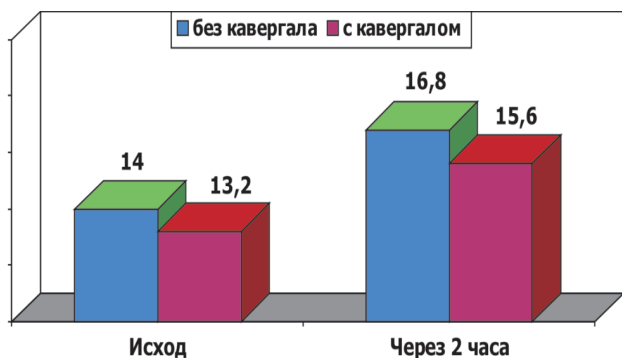


Рис.1. Показатель AQS (зона некроза).

### Результаты и обсуждение

Влияние кавергала на динамику зоны ишемического повреждения у больных с ОИМ, получавших стрептокиназу. Для оценки величины очага повреждения миокарда до начала терапии стрептокиназой и через 10 дней проводилась ЭКГ в 35 отведениях. Как видно из рис. 1, площадь зоны некротизированного миокарда на фоне введения стрептокиназы изменялась незначительно, что указывает на возможность влияния на этот важный показатель только в очень короткий временной промежуток (не более 2-х часов). При формировании QS изменить его конфигурацию невозможно.

Влияние кавергала на динамику сегмента ST под действием стрептокиназы (рис.2) в целом выражено незначимо: так, показатель AST в у пациентов 1-й и 2-й групп в исходе очень близки -  $20,2 \pm 1,21$  и  $19,42 \pm 1,46$ , однако по показателю выраженного (более 3 мм) подъема ST динамика на фоне кавергала была достоверно лучше – соответственно  $4,8 \pm 0,47$  и  $6,58 \pm 0,76$  ( $P < 0,05$ ). Влияние на обобщенный показатель AST, включавший все виды подъема ST, нивелировалось за счет показателей отведений с минимальной (1 мм) элевацией ST  $1,21 \pm 0,08$  и  $0,95 \pm 0,1$  ( $P > 0,05$ ).

Показатель AST (количество отведений с элевацией ST) в группах изменяется сопоставимо. Уже к концу 1-х суток отмечается быстрое снижение AST с  $20,2 \pm 1,21$  до  $9,9 \pm 1,27$ . На 2-е сутки этот показатель снижался в 1-й группе достоверно выраженнее (64,4% против 38,7%), но в последующем это преимущество было потеряно.

Хорошие результаты получены по показателю выраженной ишемии ASTmax (рис.3): к концу 1-х суток в 1-й группе

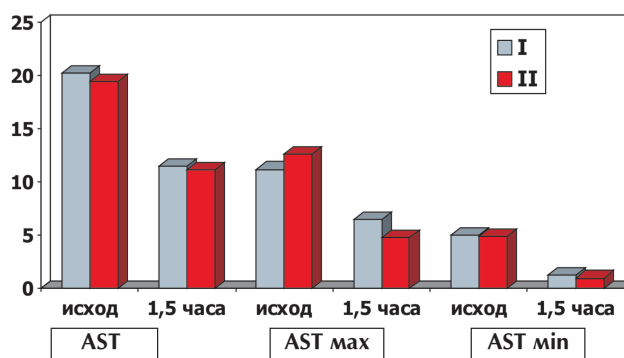


Рис.2. Показатель AST (зона ишемического повреждения).

он снизился с  $11,1 \pm 0,67$  до  $4,8 \pm 0,68$  против  $12,58 \pm 1,32$  и  $6,97 \pm 0,99$ . До конца исследования этот показатель оставался достоверно ниже, чем в контрольной группе. Интересно, что по показателям средней и минимальной ишемии достоверной разницы в группах не было до конца исследования. Вероятно, это указывает на то, что зона выраженной ишемии претерпевает наибольшие метаболические сдвиги, и ревакюляризация сильнее влияет на эту зону, вызывая в свою очередь значительные изменения в процессах окисления. Антиоксидант и антигипоксикант кавергал влияет именно на эти метаболические изменения, вызванные резким восстановлением кровотока. В зонах средней и минимальной ишемии метаболические нарушения менее выражены, поэтому и положительные эффекты кавергала менее ощутимы. Обобщенный и значимый показатель  $\sum ST$  также к концу 1-х суток у больных 1-й группы изменялся быстрее, однако к концу исследования данные в обеих группах практически не различались.

Влияние кавергала на частоту развития аритмий, в том числе реперфузионных, у больных с ОИМ. Данные мониторинга ЭКГ в 1-3-и сутки ИМ приведены в таблице 1.

Желудочковые экстрасистолии (ЖЭ) IVA класса по Lown в течение 3-х суток в группе больных, получавших тромболитик и кавергал, встречались реже. Чаше всего этот класс ЖЭ отмечался в группе стандартной терапии, однако сравнение носило недостоверный характер ( $P > 0,05$ ).

Что касается ЖЭ сложных градаций (III-V классы по Lown), то они достоверно чаще регистрировались в 3-й группе, чем в 1-й и во 2-й. Частота регистрации ЖЭ сложных градаций в

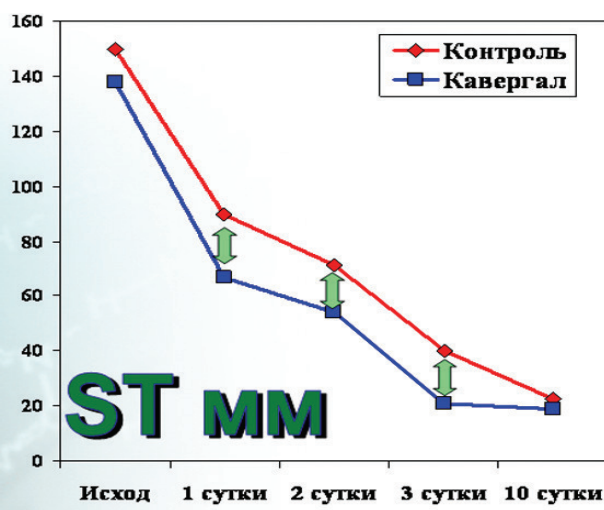
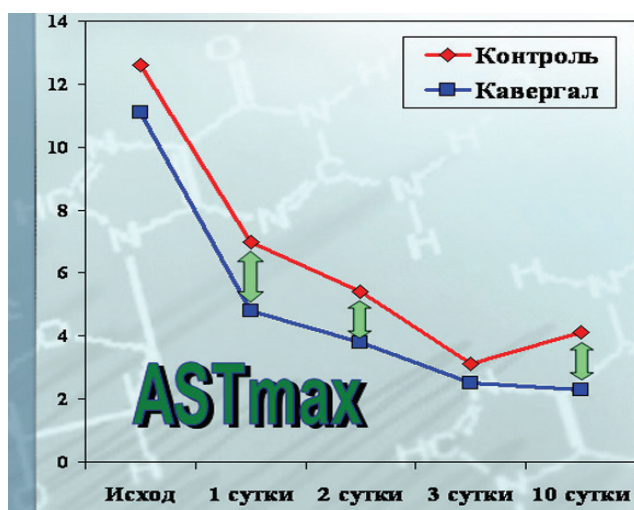


Рис.3. Влияние кавергала на показатель AST (зона ишемии >3 мм) в течение 10-ти дней.

\* Стрелками указаны достоверные различия  $P < 0,05$ .

Таблица 1. Динамика аритмий в группах исследования по данным ХМЭКГ

Показатель	Тромболитик+кавергал	Тромболитик	Контроль	P	
Частота сердечных сокращений ср, уд. в мин	1 сут.	68,3±7,2	69,5±6,7	71,2±5,6	>0,05
	3 сут.	64,5±10,1	66,67±11,2	69,2±10,8	>0,05
Циркадный индекс	1 сут.	1,14±0,04	1,11±0,03	1,08±0,015	<0,05
	3 сут.	1,18	1,15	1,11	<0,05
ЖЭ I, II класс по Lown, количество комплексов	1-3 ч.	30,8±19,2	39,2±21,4	28,9±15,2*	1-2 >0,05 *1,2-3 <0,05
	3-24 ч.	4,8±8,3	5,1±9,3	7,45±10,1	1,2,3 >0,05
ЖЭ III класс по Lown, количество комплексов	3 сут.	0,45±0,95	0,54±0,1	1,2±2,2	1,2,3 >0,05
	1-3 ч.	1,1±1,5	1,3±1,8	2,2±1,9*	*1-3 <0,05 2-3;1-2 >0,05
ЖЭ IVА класс по Lown, количество комплексов	3-24ч.	0,08±0,01	0,11±0,028*	0,29±0,04*	*1-3 <0,05 2-3 <0,05 1-2 <0,05
	3 сут.	0	0	0	
ЖЭ IVБ по Lown, количество комплексов	1-3 ч.	3,38±7,2	3,45±6,8	3,30±5,9	>0,05
	3-24 ч.	0,12±4,8	0,15±5,3	0,75±10,2	>0,05
ЖЭ V класс по Lown, количество комплексов	3 сут.	0,04±1,2	0,045±0,95	0,08±1,8	>0,05
	1-3 ч.	0,098±2,1	0,100±1,8	0,23±1,5	>0,05
ЖЭ IVБ по Lown, количество комплексов	3-24 ч.	0,064±1,2	0,078±1,3	0,13±1,8	>0,05
	3 сут.	0,045±0,06	0,051±0,055	0,095±0,07*	1-3 <0,05 1-2 >0,05
ЖЭ V класс по Lown, количество комплексов	1-3 ч.	0,019±0,03	0,021±0,05	0,018±0,04	>0,05
	3-24 ч.	0,003±0,025	0,004±0,06	0,012±0,056	>0,05
УИР, комп/ч	3 сут.	0	0	0	
	1-3 ч.	5,8±4,2	12,4±5,1	4,6±2,8*	1-3 <0,05
	3-24 ч.	0,13±0,2	0,45±0,19	0,25±0,23*	1-3 <0,05

1-й группе (тромболитик + кавергал) была ниже, чем во 2-й, однако и здесь изменения были недостоверными.

Как наиболее часто встречающаяся реперфузионная аритмия изучена частота ускоренного идиовентрикулярного ритма (УИР). Характерно, что динамика УИР сходна с динамикой ЖЭ, то есть наибольшее количество отмечается в первые часы в группе стрептокиназы, чем на фоне приема кавергала. Это подтверждает сдерживающий эффект кавергала в отношении развития реперфузионных повреждений.

Показатели углеводного обмена на фоне приема кавергала представлены в таблице 2.

Обращает на себя внимание достоверное снижение содержания ПВК и МК с исходно высокого уровня до нормы после лечения в обеих группах. При этом снижение содержания ПВК и МК в группе кавергала было достоверно выше,

чем в контрольной. Это может свидетельствовать о более быстрой активизации цикла Кребса, куда включаются ПВК и МК. Активность ЛДГ изменяется параллельно. Выявленные изменения опосредованно могут указывать на наличие антигипоксических свойств кавергала, что подтверждается экспериментальными работами.

Для изучения влияния обширности и глубины ишемии миокарда на показатели углеводного обмена были выделены группы больных с выраженной элевацией сегмента ST >3 мм (11 больных) и группа с умеренной ST элевацией (<3 мм) или без элевации (13 больных). В этих группах проанализированы показатели углеводного обмена.

У больных с более обширным некрозом и зоной ишемии миокарда исходно содержание ПВК и МК в периферической крови было на 41,6 и 75,9% выше, чем в группе больных без

**Таблица 2. Показатели углеводного обмена**

	ЛДГ, У/л	ЛДГ после лечения	ПВК, ммоль/л	ПВК после лечения	МК, ммоль/л	МК после лечения
<b>Кавергал</b>	493,2±28,5	458,3±22,8	111,5±11,2	68,9±8,3*	3,03±0,4	1,91±0,4*
<b>Без кавергала</b>	486,9±25,3	433,4±26,6	112,3±10,6	92,4±8,7	3,1±0,4	2,7±0,5

*Примечание.* \*P<0,05.

**Таблица 3. Показатели углеводного обмена**

Показатель	ЛДГ исход ед/л	ЛДГ после лечения	ПВК, ммоль/л	ПВК после лечения	МК, ммоль/л	МК после лечения
<b>AST&gt;3 мм n=11</b>	676,3±36,4	499,6±31,6	145,3±12,4	79,3±9,3	5,1±0,4	2,3± 0,4
<b>AST&lt;3 мм n=13</b>	471,9±29,7	393,4±22,6	102,6±10,3	64,2±8,1	2,9±0,3	1,8± 0,3
<b>P</b>	0,001	0,001	0,001	0,07	0,01	0,09

выраженной элевации ST. Активность ЛДГ в периферической крови также была выше у лиц с выраженной элевацией ST. К 10-му дню ОИМ у пациентов обеих групп наблюдалось снижение содержания изучаемых параметров в крови, которое оставалось выше у больных с обширным ИМ, что соответствует литературным данным.

### Обсуждение

В экспериментальных работах А.Г.Курмукова, Д.Г.Абдуллаходжаевой, Э.Богдасаровой (1990 г) было установлено наличие антигипоксических и антиоксидантных свойств кавергала. При этом была возможность сразу после операции дать кавергал внутривенно, далее внутрь в достаточных больших дозах (40 мг/кг). Однако в жизни до доставки больного с ОИМ в стационар проходит 2-5 часов, за которые некроз кардиомиоцитов в определенных зонах уже завершается. Принятый внутрь кавергал до зоны с сохраненным или сниженным кровотоком доставляется за 1,5-2 часа. Мы предполагали, что кавергал как препарат с антиоксидантными и антигипоксическими свойствами после достижения назначенной зоны путем снижения оксидативного стресса продуктами перекисного окисления липидов (ПОЛ) и повышения толерантности ишемизированных тканей миокарда к гипоксии будет способствовать ограничению зоны некроза (защита ишемичного миокарда от гибели) и снижению эктопической электрической активности. Причем антиоксидантные свойства препарата должны были уменьшить частоту и реперфузионных аритмий.

Полученные результаты показали, что препарат вначале как антигипоксиксанти ограничил зону выраженной ишемии, о чем свидетельствовало ускорение снижения элевации интервала S-T и прекращение появления новых отведений с зубцом Q на ЭКГ-35. В последующем динамика показателей ЭКГ в обеих группах оказалась идентичной. Естественно, препарат не может воскрешать мертвые клетки, но может остановить процесс гибели ишемичных кардиомиоцитов при восстановленной перфузии миокарда системным медикаментозным тромболитиком ИСКА.

Изменение содержания субстратов конечной стадии гликолиза в виде достоверно более быстрого снижения содержания МК и ПВК в крови леченых кавергалом больных также свидетельствует об антигипоксическом свойстве препарата. Механизм снижения содержания МК и ПВК в крови леченых кавер-

галом больных, возможно, связан с активизацией цикла Кребса на фоне вызванного кавергалом улучшения процессов окислительного фосфорилирования в митохондриях клеток.

Результаты холтеровского мониторирования ЭКГ показали, что частота и динамика желудочковой и наджелудочковой экстрасистолий у пациентов обеих групп достоверно не различается, имеется лишь тенденция к их уменьшению. Анализ записей ЭКГ по Холтеру на фоне тромболитика показал, что у больных, получавших кавергал, частота ЖНРС, в том числе жизнеопасных, значительно не изменилась. У больных контрольной группы отмечено значимое увеличение частоты ЖНРС, в том числе жизнеопасных форм желудочковой аритмии. Эти изменения, по-видимому, обусловлены протекторным эффектом кавергала в отношении повреждающего влияния продуктов ПОЛ.

### Выводы:

1. Анализ мониторирования ЭКГ в 1- и 3-и сутки острого инфаркта миокарда выявил положительную тенденцию влияния сочетанной терапии тромболитиком и кавергалом на частоту развития ЖЭ.
2. Кавергал положительно влияет на частоту реперфузионных аритмий, возникающих после введения стрептокиназы.
3. Раннее, накануне тромболитика применение проапоптоинидина кавергала у больных в острой стадии инфаркта миокарда оказывает цитопротективное действие и способствует улучшению аэробного гликолиза.

### ЛИТЕРАТУРА

1. *Абдуллаходжаева Д.Г.* Изучение фармакотерапевтических свойств кавергала при экспериментальном инфаркте миокарда: Автореф. дис.... канд.мед. наук. Ташкент 1990.
2. *Багдасарова Э., Курмуков А.Г., Ашурова Ф.З., Абдуллаходжаева Д.Г.* Повышение устойчивости животных к гипоксии применением растительного проапоптоинидина кавергал. 2-й съезд кардиологов Узбекистана: Тез.-докл. Ташкент 1988; 129-130.
3. *Грацианский Н.А.* Очередное (окончательное) подтверждение неэффективности антиоксидантных витаминов в профилактике коронарной болезни сердца и её осложнений. Кардиология 2002; 2:85-86.
4. *Курмуков А.Г., Ашурова Ф.З., Айзиков М.И.* Влияние кавергала на экспериментальные модели ИБС. Ишемичес-

- кая болезнь сердца: Сб. науч. тр. Ташкент 1990; 18-22.
5. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Кардиология 2000; 7: 48-61.
  6. Gaudron P., Eiles C., Kugler G. Progressive left ventricular dysfunction and remodelling after myocardial infarction. Circulation 1993; 87: 755-763.
  7. Maroko P, Libby P., Cowell B. Amer J Cardiol 1972; 29: 223-230.
  8. Stevenson R., Wilkinson P., Roberts R., Timmis A. Short and long term prognosis of acute myocardial infarction since introduction of thrombolysis. Brit Med J 1993; 307: 349-353.

### **Стрептокиназа олган миокард инфаркти беморларда кавергал антиоксидантининг самараси**

Никишин А.Г., Рахмонов Т.Ш., Журабоев З.Ж., Мамарасулов Т.М., Пирназаров М.М., Курбанов Р.Д.  
Республика ихтисослашган кардиология маркази

Ўткир миокард инфарктининг биринчи 6 соати ичида касалхонага тушган 80 бемор текширувдан ўтказилган.

Оғриқ синдроми бошланганидан тромболитик терапия ўтказилгунча бўлган ўртача вақт  $5,2 \pm 1,1$  соатни ташкил қилган. 54 та беморга 1,5 млн. бирлик стрептокиназа билан тромболитик терапия ўтказилган. Барча беморлар 3 гуруҳга бўлинган: 1-гуруҳ – стрептокиназадан аввал асосий муолажага қўшимча равишда 2,0 гр кавергал олган, 2-гуруҳ – фақат тромболитик терапия олган, 3-гуруҳ – назорат гуруҳи бўлиб, фақат асосий муолажа олган. Беморларда Мароко усули бўйича ЭКГ, ХМЭКГ текшируви, лактатдегидрогеназа фаоллигининг ўзгариши, пирозум ҳамда сут кислотасининг қондаги миқдори ўрганилган. Тромболитик терапия билан кавергални биргаликда ишлатилиши биринчидан учинчи кунгача бўлган ЭКГ мониторингида қоринчалар экстрасистолиясини камайтирган. Кавергал стрептокиназадан кейин пайдо бўладиган реперфузион аритмиялар частотасини ҳам ишонарли камайтирган. Тромболитик терапиядан олдин проактоцианидин кавергални қўлланиши ўткир миокард инфаркти беморларда цитопротектив хусусиятини намоён қилади ва аэрогликолизнинг яхшиланишига олиб келади.