

Винахід відноситься до галузі медицини, зокрема до кардіології, та може бути використаний при лікуванні хворих ішемічною хворобою серця з нестабільною стенокардією, або гострим інфарктом міокарду.

При нестабільній стенокардії, та інфаркті міокарду, які розвиваються внаслідок істотного локального порушення коронарного кровообігу, у міокарді спостерігається виразна активація вільно радикальних процесів, яка в свою чергу призводить до порушення мікроциркуляції, що збільшує ішемію [Меерсон Ф.З. Патогенез та попередження стресорних, та ішемічних серцевих пошкоджень. - М.: Медицина, 1984, 269 с.], безпосередньому пошкодженню кардіоміоцитів, індукції порушення ритму та провідності у міокарді [Коган А.Х. та співавт. Кардіологія. - 1997. - № 12. - С. 67-73]. Інактивація вільно радикальних процесів у міокарді дозволяє запобігти розвитку процесів, описуваних вище.

Описувані в літературі традиційні засоби лікування нестабільної стенокардії, та гострого інфаркту міокарда спрямовані на поліпшення коронарного кровотоку, зниженню зсідання крові, поліпшення енергетичних процесів у міокарді, та торкаються використання пролонгованих нітратів, антагоністів кальцію, бета-адреноблокаторів, прямих антикоагулянтів (гепарин), метаболітів (рибоксин, неотон, глютамінова кислота) [Хвороби серця, та судин. / Під ред. Є.І. Чазова. - М.: Медицина. - Т.ІІ. - С. 5-178].

Найбільш близькою до заявленого технічного рішення, є методика використання при нестабільній стенокардії, та інфаркті міокарда препарату емоскопін у вигляді розчину для парентеральних ін'єкцій, наділеного антиоксидантною активністю [Голиков А.П. та співавт. Матеріали конгресу "Людина та ліки". - М.: РЦ "Фармедінфо", 1995. - С. 293]. Використання з цією метою інших відомих антиоксидантних засобів (пробокула, альфа-токоферол) є малоефективним, оскільки вказані препарати не мають парентеральних форм, не можуть бути уведеними парентерально, та свою антиоксидантну ефективність виявляють лише внаслідок 2,5-3-х тижневого перорального прийому [Дюмаєв К.М. та співавт. Антиоксиданти у профілактиці, та терапії патологій ЦНС. - М.: ІБХ, 1995], що вважається неприйнятним при лікуванні гострої коронарної патології.

Задача дослідження полягає у розробці засобу лікування хворих ішемічною хворобою серця, який дозволить при нестабільній стенокардії, у короткий строк стабілізувати стенокардію, запобігти розвитку інфаркту міокарда, а при гострому інфаркті міокарда зменшити поширення зони некрозу, та ішемії, запобігти в гострий період розвитку ускладнень - порушення ритму серцевої діяльності, та провідності.

Поставлена задача може бути досягнута шляхом використання у хворих стенокардією, або гострим інфарктом міокарда, мексідолу (2-етил-6-метил-3-оксипіридину сукцинату) у вигляді розчину для парентерального використання, який вводиться внутрішньовенно, внутрішньом'язово через кожні 8-12 годин, 2-3 рази за добу у разовій дозі 0,1-0,2г, добова доза - 0,3-0,6г.

Засіб використовується таки чином. Офіцанальний розчин для ін'єкцій вводиться внутрішньовенно, струминно, або крапельно, або внутрішньом'язово. Як показали проведені нами досліді, шлях введення не відіграє значної ролі, в ефективності проведення терапії. Однак, протягом першої доби використання мексідолу для прискорення, та більш повного доставляння препарату до зон ішемії, перевага віддається внутрішньовенному засобу введення, що не суперечить загально прийнятим засобам введення мексідолу.

Введення мексідолу повинно здійснюватися кожні 8-12 годин, іншими словами, 2-3 рази на день [Машковский М.Д. Лекарственные средства. - Ч.ІІ. - М.: Медицина, 1993. - С. 216-217]. Вказана добова доза забезпечує постійну концентрацію препарату в крові. Разова доза введення препарату становить 0,1-0,2г, та відповідає традиційним дозам використання препарату. Збільшення дози, як показали проведені нами дослідження, не приводить до посилення ефекту препарату. Зниження разової дози менш ніж 0,1 істотно знижує клінічну, та антиоксидантну ефективність препарату (вона оцінювалась відповідно до зміни вмісту липопероксидів у крові). Добова доза введення препарату становить 0,3-0,6г, вона визначається величиною разової дози, та оптимальною добовою кратністю введення препарату, яка обумовлена його фармакокінетикою.

Тривалість використання мексідолу повинна становити від 4 до 12 діб, та обумовлена тим, що тривалість гострого інфаркту міокарда, коли відбувається суттєва активація вільнорадикальних процесів у міокарді, спостерігається нестійкість зон ішемії, та пошкодження міокарда, найбільш імовірні порушення ритму та провідності, становить до 10 діб. З іншого боку, демаркація, та формування зон некрозу, пошкодження та ішемії, остаточно настає не раніш, ніж через 3 доби, з моменту початку інфаркту [Закирова А.Н. Тер. Архив, 1997. - №9, С. 37-40; Сыркин А.Л. Инфаркт миокарда. - М., 1990]. У зв'язку з цим, використання препарату, менш ніж чотири доби, є малоефективним. Проведенні клінічні дослідження вказують, що найбільший ефект мексідолу проявляється при його 12-ти добовому використанні. Середня тривалість періоду нестабільної стенокардії на фоні антиангінальної терапії, як правило, не перевищує 12 діб, що визначає оптимальний строк використання мексідолу.

Приклади конкретного використання.

Приклад 1.

Хворий В., 58 років поступив у реанімаційне відділення лікарні швидкої допомоги, м. Курська, з клінікою нестабільної стенокардії у передінфарктному стані, з клінікою виразного затягнутого (приблизно на 1 годину) нападу стенокардії. Хворіє ішемічною хворобою серця стенокардією напруження приблизно 15 років Загострення (періоди нестабільної стенокардії спокою), відмічалось до 7-10 раз на рік, в період стабілізації захворювання, стенокардія напруження визначалась на рівні третього функціонального класу. Атеросклеротичне ураження 5 коронарних артерій підтверджено коронаграфічно в умовах Інституту Клінічної кардіології Кардіологічного центру МЗ РФ, де у 1998 році було проведено аортокоронарне шунтування 4 найбільш вражених атеросклерозом коронарних артерій. Протягом 2 наступних років, клінічних проявлень стенокардії визначено не було. Однак за місяць до надходження у лікарню, у хворого з'явилися ознаки стенокардії напруження, другого функціонального класу, а в день надходження розвинулась тяжка форма ангінозного нападу у спокої, який не вдалося купувати неодноразовим прийомом нітропрепаратів. При надходженні, у хворого відмічався холодний піт, блідість шкіряних покривів, синусова тахікардія до 106 ударів/хв., розвинулась гіпотонія АТ - 50 та 30 мм рт. ст. На ЕКГ депресія на 2,5мм, нижче поза лінією сегменту ST/ в V 4 інверсія зубця Т в III, AVF, V4. Почато лікування: внутрішньовенно, струминно гепарин, внутрішньовенно, крапельно розчин нітрогліцерину, що зменшило, але не купувало больовий синдром. Потім до терапії було введено мексідол (0,2г 3 рази на добу внутрішньовенно). Після першої ін'єкції

больовий ангінальний синдром був купований, депресія ST зникла через 1,5 години після введення, реінверсія було зареєстровано на 2 добу перебування хворого у стаціонарі. За лабораторними та ЕКГ даними, розвитку інфаркту міокарда вдалося запобігти. Зон гіпокінезії при проведенні ультразвукового дослідження серця, виявлено не було. З другого дня лікування, використання нітратів продовжувалось у вигляді пігулок (нітросорбід 0,4г/добу). У подальшому, ангінозні напади не повторювались.

Приклад 2.

Хворий К., 53 роки поступив у реанімаційне відділення лікарні швидкої медичної допомоги міста Курськ з клінікою гострого інфаркту міокарда. Хворів ішемічною хворобою стабільною стенокардією напруження II функціонального класу, приблизно протягом року. В день надходження АТ 100, 60 мм рт. ст., ЧСС-70/хв., на ЕКГ ознаки гострого субендокардіального інфаркту міокарда у передньо-перегородковій ділянці (монофазна крива в IV, 2, 3) з переходом до верхівки та бокової стінки (підняття ST вище ізолінії, та інверсія Т в V 4, 5), часта шлуночкова екстрасистолія. У крові на 2-гу добу визначалась ферментемія (АСТ-1,3)м моль/л, (АЛТ-1,1)моль/л), на 3-ю - лейкоцитарна, та температурна реакція (вміст лейкоцитів у крові збільшився до $11,6 \times 10^9$ /л). Діагноз - ішемічна хвороба серця, гострий субендокардіальний інфаркт міокарда у передньо-верхівковій ділянці.

У перші хвилини перебування хворого у стаціонарі почата терапія: нітрогліцерин внутрішньовенно, по краплях, або повільно, гепарин (бета-адреноблокатори, не використовувались із-за гіпотонічної реакції), одноразово було проведена нейролептаналгезія (фентоніл, дроперидол). Терапію було доповнено внутрішньовенним введенням мексидолу по 0,2г 2 рази на добу протягом 5 днів, потім введення мексидолу було продовжено внутрішньом'язово по 0,1г рази за добу протягом 10 днів. Больовий синдром був купований у перший час перебування хворого у відділенні, аритмія була купована після введення мексидолу через 2 години і більше не відновлювалася. Гострий та підгострий період інфаркту пройшов без ускладнень, порушень ритму, рецидивів, больового синдрому, явищ транзитної ішемії у передінфарктній зоні, не визначалося. Стаціонарний етап фізичної реабілітації пройшов без ускладнень. Таким чином, хворому вдалося запобігти поширенню зони некрозу в області верхівки, та бокової стінки лівого шлуночку. При ультразвуковому дослідженні серця в підгострий період, зони гіпокінезії визначались тільки в перегородково-верхівковій області.

Було проведено рандомізоване дослідження, до якого були залучені 5 хворих ІБС 3 прогресуючою стенокардією спокою у віці 50-59 років, яким до комплексної терапії з нітросорбідом (0,04г/добу), анапріліном (0,16г/добу), гепарином, 2000 одиниць за добу, було введено мексидол (0,4г/добу) у вигляді внутрішньом'язових ін'єкцій 2-3 рази на добу. У контрольній групі мексидол не використовувався, антикоагулянти, та антиангінальні засоби використовувались в аналогічних дозах. Аналіз клінічного перебігу хвороби показав, що у хворих, яким було введено мексидол, стабілізація нестабільної стенокардії почалася значно швидше (5, 8 діб), у порівнянні із контрольною групою (10, 7 діб); частота та тривалість ангінозних нападів, а також їх інтенсивність (що оцінювались анамнестично) були достовірно нижче у хворих, яким вводили мексидол, ніж у хворих контрольної групи (див. таблицю).

Таблиця

Вміст діє нових коню'антів та малонового діальдегіду у кров'яній плазмі хворих ІБС з прогресуючою стенокардією, на фоні терапії мексикором (M±m)

Показники	Строки дослідження						
		1	2	4	6	8	10
Частота нападів (на добу)	1	8,8±1,9	3,7±1,7	2,2±1,4	1,4±1,1	Нема	Нема
	2	7,9±1,8	6,9±1,7	5,1±1,5	3,4±1,1	2,7±0,8	1,2±0,7
Загальна тривалість мін/добу	1	21,7± 1,7	12,5±1,6	8,3±1,6	6,2±1,3	0	0
	2	21,8±1,6	22,4±1,7	21,1±1,6	17,3±1,4	15,6±0,9	15,8±0,9

Примітка: 1 - хворі, які приймають мексикор; 2 - контрольна група.

• $P \leq 0,5$ (вірогідність різниці між групами 1 і 2 відповідно до ступеню виразності. Зміни параметрів у % відносно вихідного рівня)

Виявлені у хворих, як основної групи, так і контрольної, ішемічні зміни у міокарді (у вигляді ішемічного переобтяження) міокарда, на початку терапії та інверсії зубця Т, внаслідок проведення терапії з застосуванням мексидолу, зникли протягом 5-ти діб; у хворих контрольної групи вони відмічались протягом 9 діб, а в одному випадку збереглися до 18 діб.

Таким чином, приведені клінічні приклади, та результати рандомізованого дослідження показують, що використання мексидолу при лікуванні хворих з прогресуючою стенокардією, прискорює стабілізацію стенокардії, приводять до зменшення частоти, тривалості, та виразності ангінозних нападів. У хворих з інфарктом міокарда приводять до обмеження зони некрозу, профілактики порушень ритму, та рецидивів больового синдрому.