

СПОСОБ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ИШЕМИИ МИОКАРДА

© 2003 г. И.А. Щекина, А.И. Сливкин, Г.Н. Медникова, И.К. Щекин

*Воронежская медицинская академия им. Н.Н. Бурденко
Воронежский государственный университет*

Низкие дозы АСК можно определить как селективный ингибитор ЦОГ-1. Однако, недостатком этого способа являются низкая растворимость кислоты ацетилсалициловой.

ИАСК – водорастворимый полимерный аналог кислоты ацетилсалициловой, который обладает измененными и улучшенными свойствами по сравнению с препаратом АСК при сохранении специфической фармакологической активности. Улучшение переносимости ИАСК достигается путем применения инъекционной лекарственной формы.

В условиях 30-ти минутной окклюзии коронарной артерии и формирования инфаркта миокарда изучали влияние ИАСК на устойчивость миокарда к гипоксии. Предварительное введение ИАСК в дозе 1 мг/кг по АСК отчетливо предупреждало кардиодепрессию и поддерживало гемодинамические показатели на более высоком уровне по сравнению с контрольной группой. Внутривенное введение ИАСК для профилактики и лечения ишемии миокарда в эксперименте позволяет добиться восстановления нарушенного равновесия ПГ₂-ТхА₂-баланса, который играет важную роль в основе вазоспастических и тромбоэмболических процессов.

В клинической практике кислота ацетилсалициловая (АСК) применяется для понижения способности крови свертываться при заболеваниях, угрожающих тромбозами и эмболиями [1]. Все терапевтические эффекты АСК развиваются не одновременно, поскольку большинство из них носят выраженный дозозависимый характер. Это означает, что различные терапевтические свойства проявляются при достижении определенных концентраций активного вещества в крови, что зависит от величины принимаемой дозы [2]. Первый терапевтический эффект, который развивается уже при приеме АСК в дозе 1 мг/кг – это антиагрегантный эффект. Низкие дозы АСК можно определить как селективный ингибитор циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1) [3]. Однако, недостатком этого способа являются низкая растворимость кислоты ацетилсалициловой.

ИАСК – водорастворимый полимерный аналог кислоты ацетилсалициловой [4], который обладает измененными и улучшенными свойствами, по сравнению с препаратом АСК при сохранении специфической фармакологической активности. Улучшение переносимости ИАСК достигается путем изменения самой лекарственной формы, так как ИАСК представляет собой инъекционную форму.

Для профилактики и лечения ишемии миокарда в эксперименте использовали в инъекционной

форме ИАСК, который вводится внутривенно однократно в дозе 1 мг/кг по АСК за 20 мин до окклюзии нисходящей ветви левой коронарной артерии в средней трети (ОНВЛКА).

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперимент проведен на 18-ти наркотизированных кошках (этаминал-натрия 40 мг/кг) массой 3,400 – 4,200 кг.

Для выполнения эксперимента по оценке антиишемического действия субстанции ИАСК в сравнении с препаратом АСК в эквивалентных дозах проводилась следующая оперативная подготовка: после интубации и перевода животного на искусственное дыхание (аппарат “Вита”) в четвертом межреберье делалась торакотомия, затем перикардотомия. Для измерения внутрижелудочкового давления через верхушку сердца в полость левого желудочка вводился катетер, соединенный с электроманометром. Ишемию моделировали путем окклюзии на 30 минут НВЛКА. После периода стабилизации (30 минут) и регистрации фоновых значений исследуемых параметров (15 минут) заранее подведенная под НВЛКА лигатура перетягивалась, что вызывало прекращение кровотока в области передней стенки левого желудочка, кровоснабжаемого НВЛКА. После заданного периода ишемии (30-ти минутного) лигатура на НВЛКА

ослаблялась, что приводило к восстановлению кровотока в ишемизированной области (реперфузии). Антиангинальную активность вещества оценивали по динамике сегмента ST эпикардиальной электрограммы, регистрируемой с поверхности сердца (зона параишемии). Артериальное давление регистрировалось электроманометром в левой сонной артерии. С помощью компьютерного гемодинамического анализатора на базе программы BEAT регистрировались следующие показатели кардио- и гемодинамики: систолическое и диастолическое артериальное давление (АД), максимальное левожелудочковое давление (ЛЖД) и его первая производная, частота сердечных сокращений (ЧСС), конечно-диастолическое давление (КДД), время изгнания. Вещество ИАСК вводилось в наружную яремную вену за 20 минут до окклюзии НВЛКА в дозе 1 мг/кг в расчете по АСК.

Влияние ИАСК на устойчивость миокарда к гипоксии в условиях 30-ти минутной окклюзии.

В условиях окклюзии коронарной артерии и формирования инфаркта миокарда подъем сегмента ST эпикардиальной электрограммы является достоверным признаком ишемического повреждения миокарда и коррелирует с уровнем крово-

снабжения и потребностью сердца в кислороде.

В этой серии экспериментов нами оценивалось влияние ИАСК на функциональное состояние очага ишемии (ФСОИ) у анестезированных кошек в условиях ОНВЛКА. Препаратом сравнения служил АСК в дозе 1 мг/кг. Полученные данные представлены на рисунках 1, 2, 3.

При 30-ти минутной перевязке НВЛКА в контрольной группе животных регистрировался значительный рост величины сегмента ST максимально на 230% на 30 минуте. В условиях реперфузии в первые 30 секунд отмечался еще больший рост сегмента ST (на 300% по сравнению с исходными данными). Снижение показателя до исходного уровня наблюдалось на 15-ой минуте реперфузии. При предварительном введении субстанции ИАСК в дозе 1 мг/кг по АСК в условиях 30-ти минутной ишемии отмечалось снижение сегмента ST, по сравнению с контролем, максимально на 94% на 30-ой минуте ОНВЛКА. На 15-ой минуте реоксигенации определялось практически полное восстановление сегмента ST и, очевидно, коронарного кровотока в ишемизированных участках сердца. Профилактическое введение

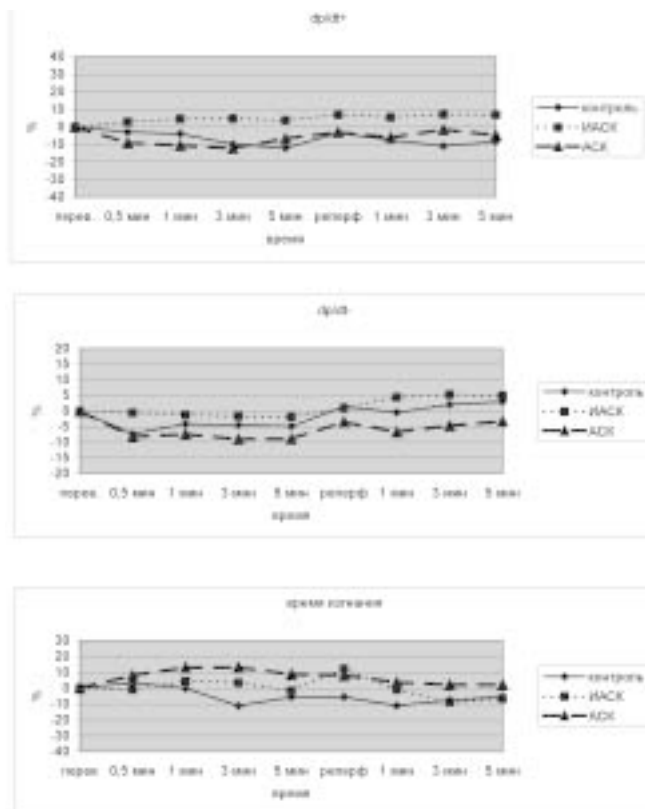


Рис. 1. Влияние субстанции ИАСК и АСК в дозе 1 мг/кг на основные показатели кардиодинамики при 5-ти минутной ОНВЛКА

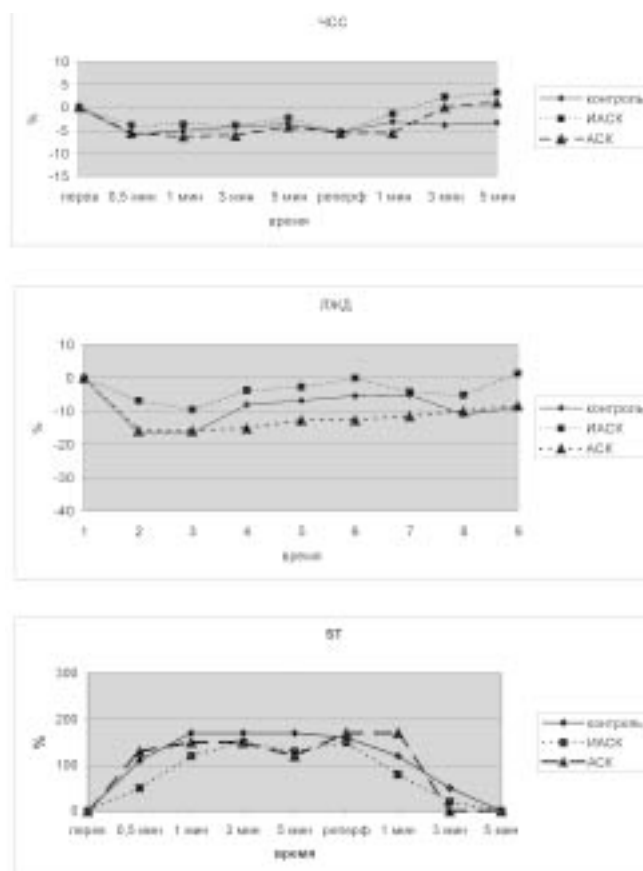


Рис. 2. Влияние субстанции ИАСК и АСК в дозе 1 мг/кг на основные показатели кардиодинамики и величину сегмента ST при 5-ти минутной ОНВЛКА

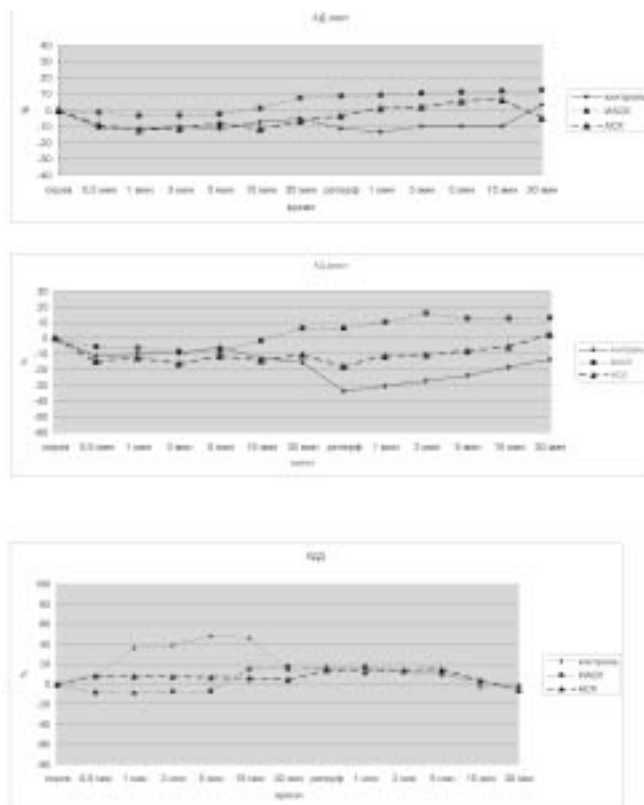


Рис. 3. Влияние субстанции ИАСК и АСК в дозе 1 мг/кг на показатели АД и КДД при 30-ти минутной ОНВЛКА

АСК в дозе 1 мг/кг также уменьшало патологические изменения эпикардиальной электрограммы в условиях 30-ти минутной ОНВЛКА, максимально на 60% на 30-й минуте коронароокклюзии по сравнению с контрольной серией экспериментов. Полное восстановление электрограммы отмечалось через 5 минут после реперфузии. Учитывая тот факт, что подъем сегмента ST эпикардиальной электрограммы адекватно отражает тяжесть ишемического повреждения миокарда, коррелирует с уровнем коронарного кровотока и потребностью сердца в кислороде, а также с окончательными размерами некротического поражения, можно заключить, что профилактическое введение субстанции ИАСК в дозе 1 мг/кг по АСК приводит к ограничению ишемической альтерации миокарда в условиях острого нарушения коронарного кровообращения. Питание сердечной мышцы определяется балансом между ее метаболическими потребностями и состоянием коронарного кровообращения. Метаболические запросы миокарда зависят от степени его гипертрофии и сократительной способности миоцитов, частоты сердечных сокращений и гемодинамической нагрузки на камеры сердца. В свою очередь коронарное кровообращение характеризуется состоянием венечных артерий, реологическими

свойствами и уровнем оксигенации крови, а также миогенной компрессией субэндокардиальных сосудов. Последняя прямо зависит от состояния центральной гемодинамики: чем выше давление заполнения желудочков и конечно-диастолическое давление, тем хуже кровоснабжаются субэндокардиальные слои сердечной мышцы. Таким образом, гемодинамический статус влияет на обе составляющие кровоснабжения миокарда. Коррекция центральной кардиодинамики (снижение давления заполнения камер сердца) до настоящего времени не является общепринятым методом патогенетической терапии коронарной недостаточности. Однако в литературе имеются сведения о положительном влиянии медикаментозной гемодинамической разгрузки сердца на кровоснабжение миокарда. В этой связи нам представлялось целесообразным изучить влияние ИАСК на основные показатели кардио- и гемодинамики сердца в условиях его ишемического повреждения. У животных контрольной группы 30-ти минутная ОНВЛКА во всех наблюдениях приводила к отчетливо выраженному снижению показателей сократимости миокарда: $dp/dt+$ снижалось в среднем на 20-25%, $dp/dt-$ на 15%, ЛЖД – на 20%. Одновременно увеличивалось время изгнания и конечно-диастолическое давление (КДД), что свидетельствует о нарастающей кардиодепрессии, вызванной ишемией миокарда. Отмечалось падение систолического и диастолического артериального давления на 11,5 и 15,3%, соответственно. Частота сердечных сокращений (ЧСС) при этом менялась незначительно. После снятия окклюзии кардиодепрессия сохранялась еще на протяжении 30 минут. Предварительное введение ИАСК в дозе 1 мг/кг по АСК отчетливо предупреждало кардиодепрессию и поддерживало гемодинамические показатели на более высоком уровне по сравнению с контрольной группой.

Снижение $dp/dt+$ отмечалось в среднем на 15% по сравнению с фоновыми значениями, $dp/dt-$ на 12-14%, ЛЖД – от 6 до 14%. ИАСК существенно предупреждал повышение КДД и увеличение времени изгнания. ЧСС, систолическое и диастолическое давление заметно не менялись. После реперфузии отмечалось повышение систолического и диастолического артериального давления у животных, получавших ИАСК, тогда как в контрольной группе животных артериальное давление оставалось сниженным на протяжении 30-ти минут наблюдения. Все показатели сократимости миокарда практически возвращались к исходному уровню к 30-й минуте наблюдения после снятия окклюзии.

Предварительное введение ИАСК в дозе 1 мг/кг по АСК отчетливо предупреждало кардиодепрессию и поддерживало гемодинамические показатели на более высоком уровне по сравнению с контрольной группой. Снижение $dp/dt+$ отмечалось в среднем на 15% по сравнению с фоновыми значениями, $dp/dt-$ на 12-14%, ЛЖД – от 6 до 14%. ИАСК существенно предупреждал повышение КДД и увеличение времени изгнания. ЧСС, систолическое и диастолическое давление заметно не менялись. После реперфузии отмечалось повышение систолического и диастолического артериального давления у животных, получавших ИАСК, тогда как в контрольной группе животных артериальное давление оставалось сниженным на протяжении 30-ти минут наблюдения. Все показатели сократимости миокарда практически возвращались к исходному уровню к 30-й минуте наблюдения после снятия окклюзии. Введение препарата сравнения АСК в дозе 1 мг/кг также предупреждало негативные изменения системной кардио- и гемодинамики, вызванные ОНВЛКА. Профилактическое антиангинальное действие АСК в дозе 1 мг/кг по большинству показателей было сопоставимо с действием субстанции ИАСК в той же дозе.

Таким образом, выполненные исследования позволяют сделать заключение, что субстанция ИАСК, полученная на основе сополимера N-винилпирролидона с N-винил- γ -аминомасляной кислотой вызывает отчетливое улучшение кардио- и гемодинамики в условиях 30-ти минутной ишемии миокарда, что, вероятно, может способствовать выживаемости инфарктированного сердца и ограничению зоны некротического повреждения.

Внутривенное введение ИАСК для профилактики и лечения ишемии миокарда в эксперименте позволяет добиться восстановления нарушенного равновесия PGI_2 - TXA_2 -баланса, который играет важную роль в основе вазоспастических и тромбоэмболических процессов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Машковский М.Д.* Ацетилсалициловая кислота в ряду современных лекарственных средств / Хим. фарм. журн. – М. – 1994. – № 2. – С. 4-6.
2. *Борисов Е.О.* Ацетилсалициловая кислота как она есть // «АиБ»-лето 96. – М.: – 1996. – С. 2-17.
3. *Насонов Е.Л.* Ингибиторы ЦОГ-2: современная концепция // Терапевтический архив. – М. – 1999. – № 11. – С. 54-57.
4. *Николаевский В.А., Сливкин А.И., Арзамасцев А.П. и др.* Полимерный водорастворимый аналог ацетилсалициловой кислоты и способ его получения. Патент РФ № 2201234. 27.3.2003. Б.И. № 9. 2003. С 32.