

Острое почечное повреждение при инфаркте миокарда

Боровкова Н. Ю.

д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии и ОВП им. В.Г. Возралика ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, член Правления РКО, Председатель Нижегородского отделения РКО,

научный руководитель кардиологического отделения ГБУЗ НО «Нижегородская клиническая областная больница им. Н.А. Семашко»

Нижний Новгород, 28.04.2021 г

Раскрытие информации о потенциальном конфликте интересов

Боровкова Н. Ю. - д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В.Г. Вогралика ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России

Членство в организациях: член Правления РКО, Председатель Нижегородского отделения РКО, член Центрального Совета РНМОТ, член ревизионной комиссии РНМОТ

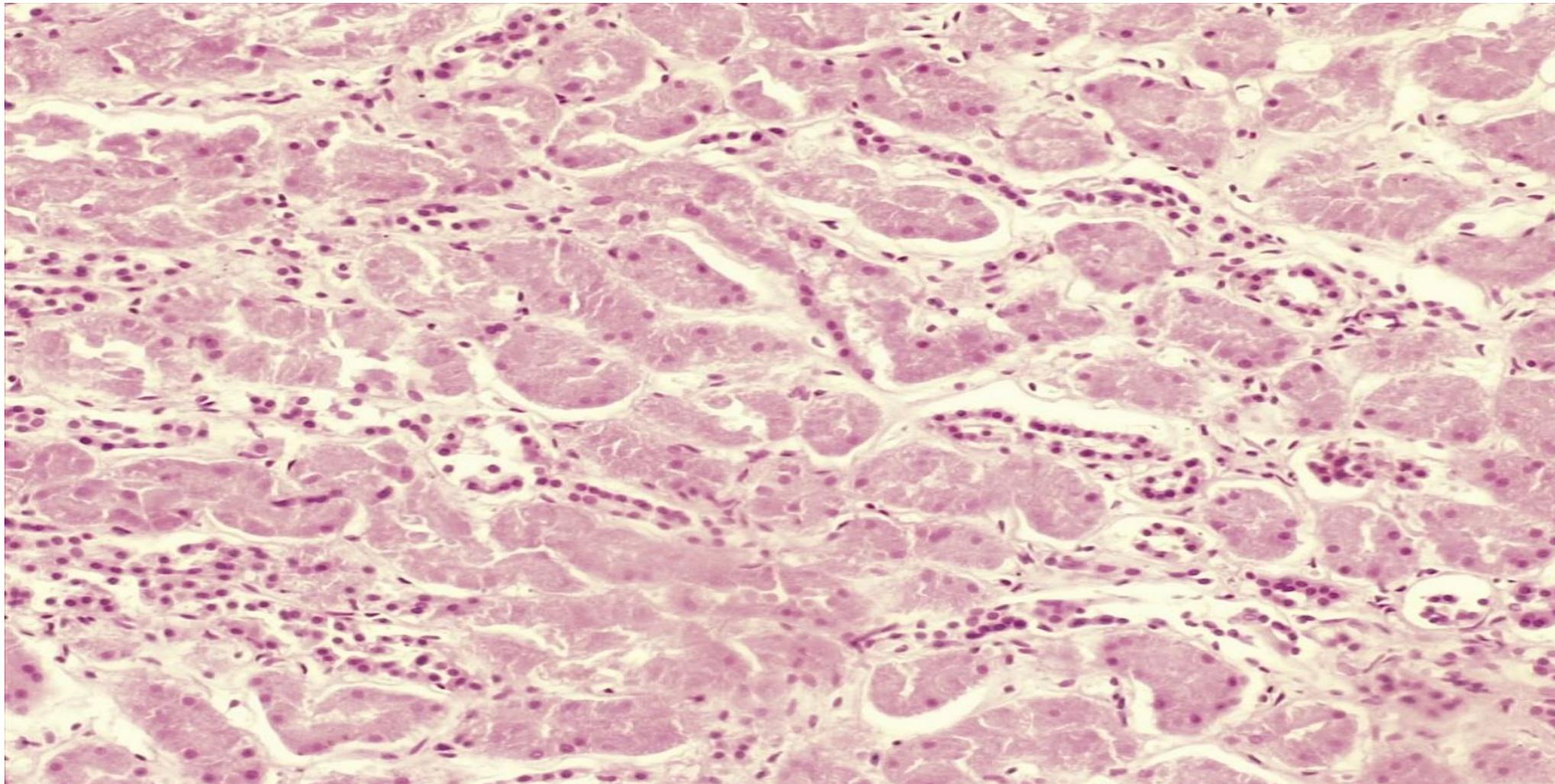
Информация о спонсорской
поддержке

Фармасофт (Россия)

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов. Приводятся данные собственных исследований.

Морфологические изменения почечной ткани у погибших больных с ОИМпСТ при ОПП

Некроз эпителия извитых канальцев



Боровкова Н.Ю., Ильина А.С., Арюхова, Николаева, Каган, Кузнецов С.С. Собственные данные, 2018

Острое почечное повреждение при инфаркте миокарда: клиническое значение, современные возможности диагностики / А. С. Ильина, Н. Ю. Боровкова, А. А. Спасский [и др.]

// Клиническая медицина. – 2017. – Т. 95, № 2. – С. 106–111.

Острое повреждение почек при ОИМ

- В последние годы уделяется большое внимание вопросам кардиоренальных взаимоотношений у больных ОКС.
- Это связано с тем, что **острое повреждение почек (ОПП) нередко осложняет течение ОКС и ОИМ**, оказывая неблагоприятное влияние на прогноз заболевания.
- В настоящее время **установлено, что само по себе ОПП не только увеличивает госпитальную летальность и отдаленную смертность, но и является важным фактором риска развития кардиоваскулярных осложнений (инфарктов и инсультов), кровотечений, а также возникновения и прогрессирования хронической болезни почек (ХБП).**

Fox, C. S. eShort-term outcomes of acute myocardial infarction in patients with acute kidney injury: a report from the national cardiovascular data registry / C. S. Fox, P. Muntner, A. Y. Chen [et al.] // Circulation. - 2012. - Vol. 125. - № 3. – P. 497-504.

ОПП у больных ОИМ

- У больных **острым инфарктом миокарда ОПП** наблюдается у **10-73 %** пациентов [1].
- Развитие **ОПП связано с увеличением смертности**, повышением стоимости и увеличением длительности лечения после **ОИМ** [2].
Летальность при ОПП у больных с ОИМ по разным данным колеблется от **19 до 90%** [4].

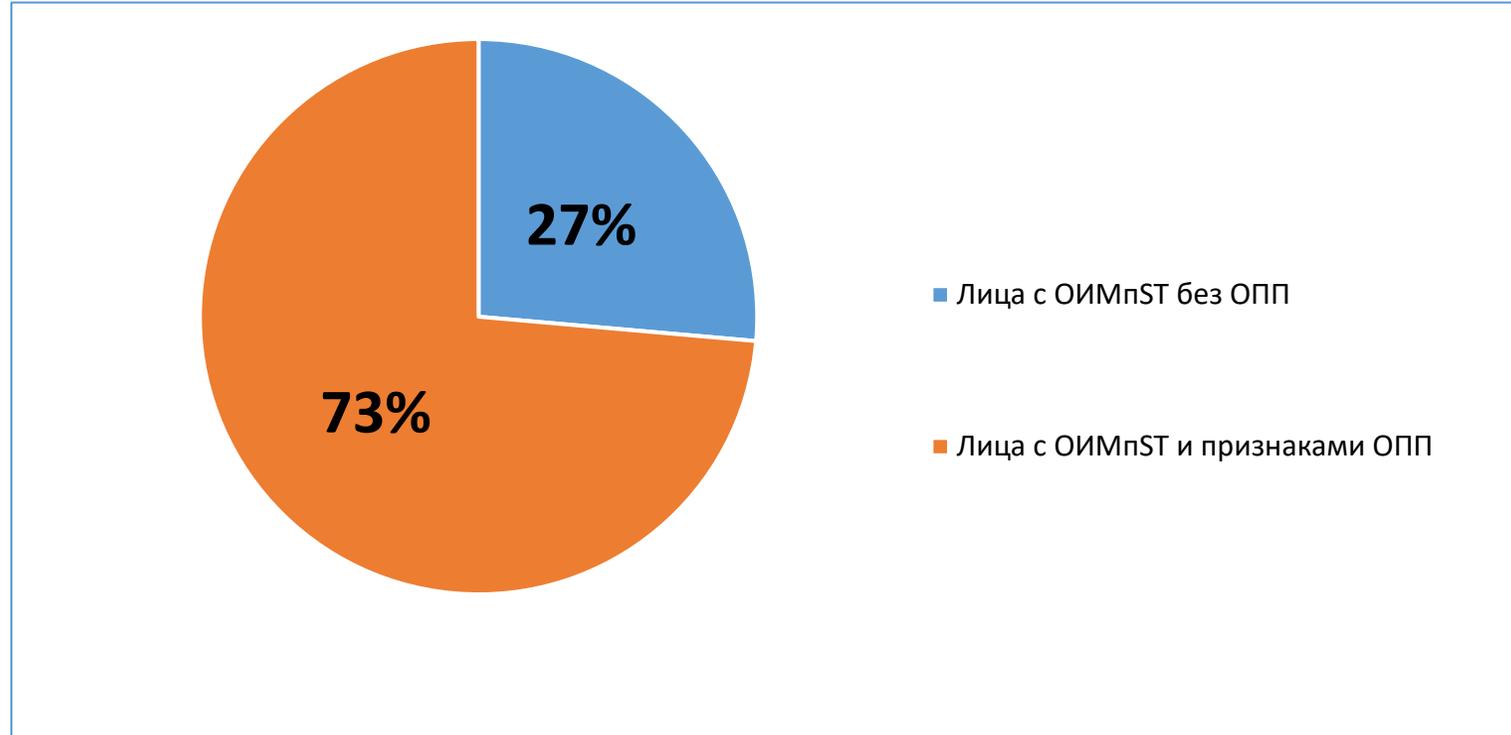
1. Marenzi G. Acute kidney injury in ST-segment elevation acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock at admission / G. Marenzi, E. Assanelli, J. Campodonico, M. De Metrio, G. Lauri // Crit Care Med . – 2010. – № 38. – P. 438–444.

2. Митральная регургитация у больных с хронической сердечной недостаточностью ассоциирована со снижением функционального состояния почек / А.М. Шутов, Е.В. Курзина, В.А. Серов, Т.Н. Ивашкина // Нефрология. – 2008. – Т.1, № 12. – С. 19–23.

3. Long-term Prognosis of Acute Kidney Injury After Acute Myocardial Infarction / C.R. Parikh, S.G. Coca, Y. Wang, F.A. Masoudi // Arch Intern Med. – 2008. – № 168. –P. 987–995.

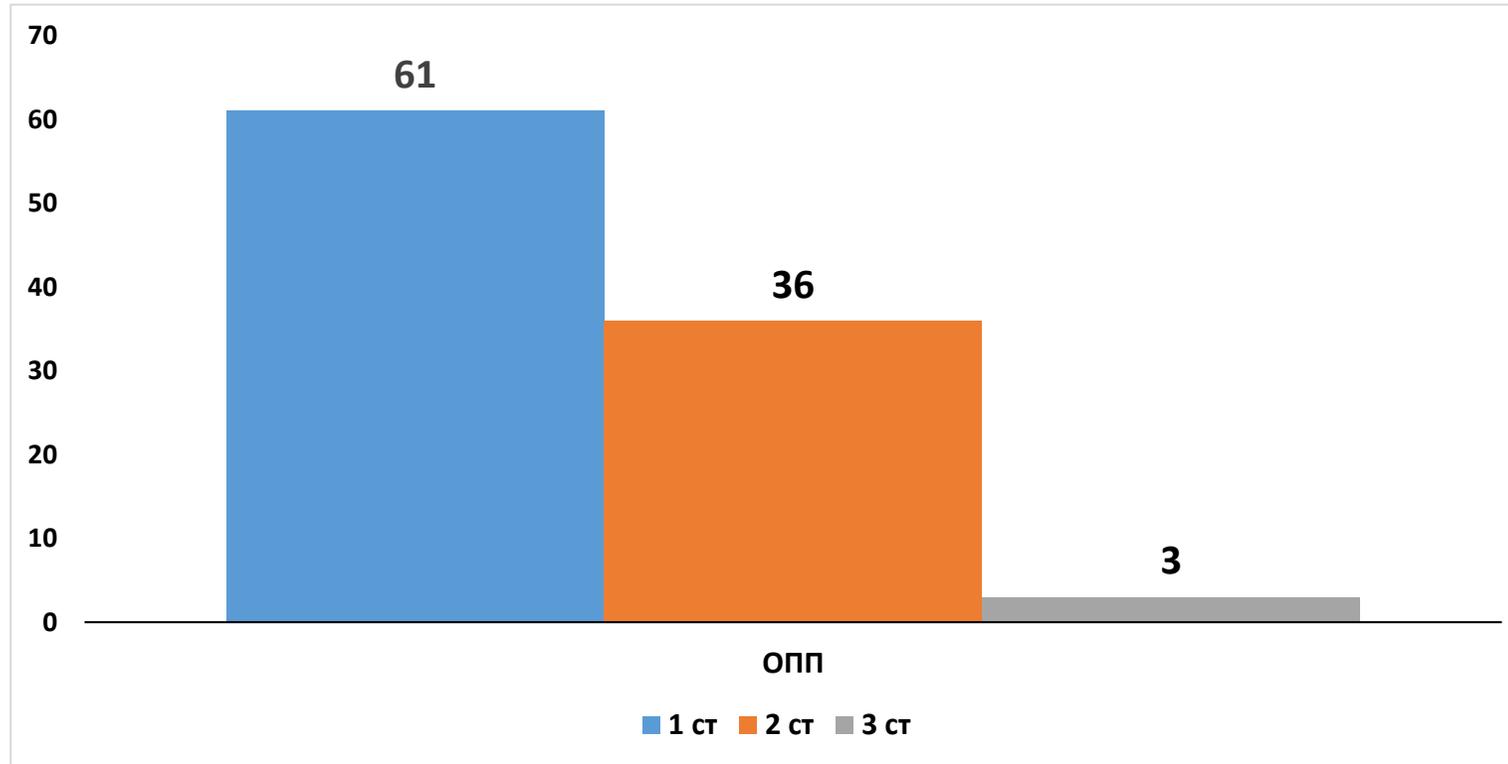
4. Wang H.E., 2012; Сигитова О.Н., 2013; Смирнов А.В., 2014; Шутова А.М., Мензоров М.В. 2012 – 2017; Боровкова Н.Ю., Ильина А.С., 2017

Частота ОПП у больных с ОИМпСТ (n=93)



Количество больных ОИМпСТ имеющих признаки ОПП по данным показателя NGAL мочи в %

Распределение больных с ОИМпСТ по стадиям ОПП (n=67)



Стадии ОПП у больных с ОИМпСТ в %.

ОПП у больных ОИМ

- Отдаленные результаты лечения больных зависят от тяжести почечного повреждения в остром периоде инфаркта миокарда: при легком ОПП риск смерти на протяжении 10 лет составляет 15 %, умеренном - 23 % и тяжелом - 33 % [3].

1. Marenzi G. Acute kidney injury in ST-segment elevation acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock at admission / G. Marenzi, E. Assanelli, J. Campodonico, M. De Metrio, G. Lauri // Crit Care Med . – 2010. – № 38. – P. 438–444.

2. Митральная регургитация у больных с хронической сердечной недостаточностью ассоциирована со снижением функционального состояния почек / А.М. Шутов, Е.В. Курзина, В.А. Серов, Т.Н. Ивашкина // Нефрология. – 2008. – Т.1, № 12. – С. 19–23.

3. Long-term Prognosis of Acute Kidney Injury After Acute Myocardial Infarction / C.R. Parikh, S.G. Coca, Y. Wang, F.A. Masoudi // Arch Intern Med. – 2008. – № 168. –P. 987–995.

4. Wang H.E., 2012; Сигитова О.Н., 2013; Смирнов А.В., 2014

- Согласно классификации С. Ronco (2008) ОПП при ОКС (ОИМ) можно расценивать как **кардиоренальный синдром первого типа, когда острое нарушение функции сердца приводит к острому повреждению почек.**

Факторы риска развития ОПП при ОИМ

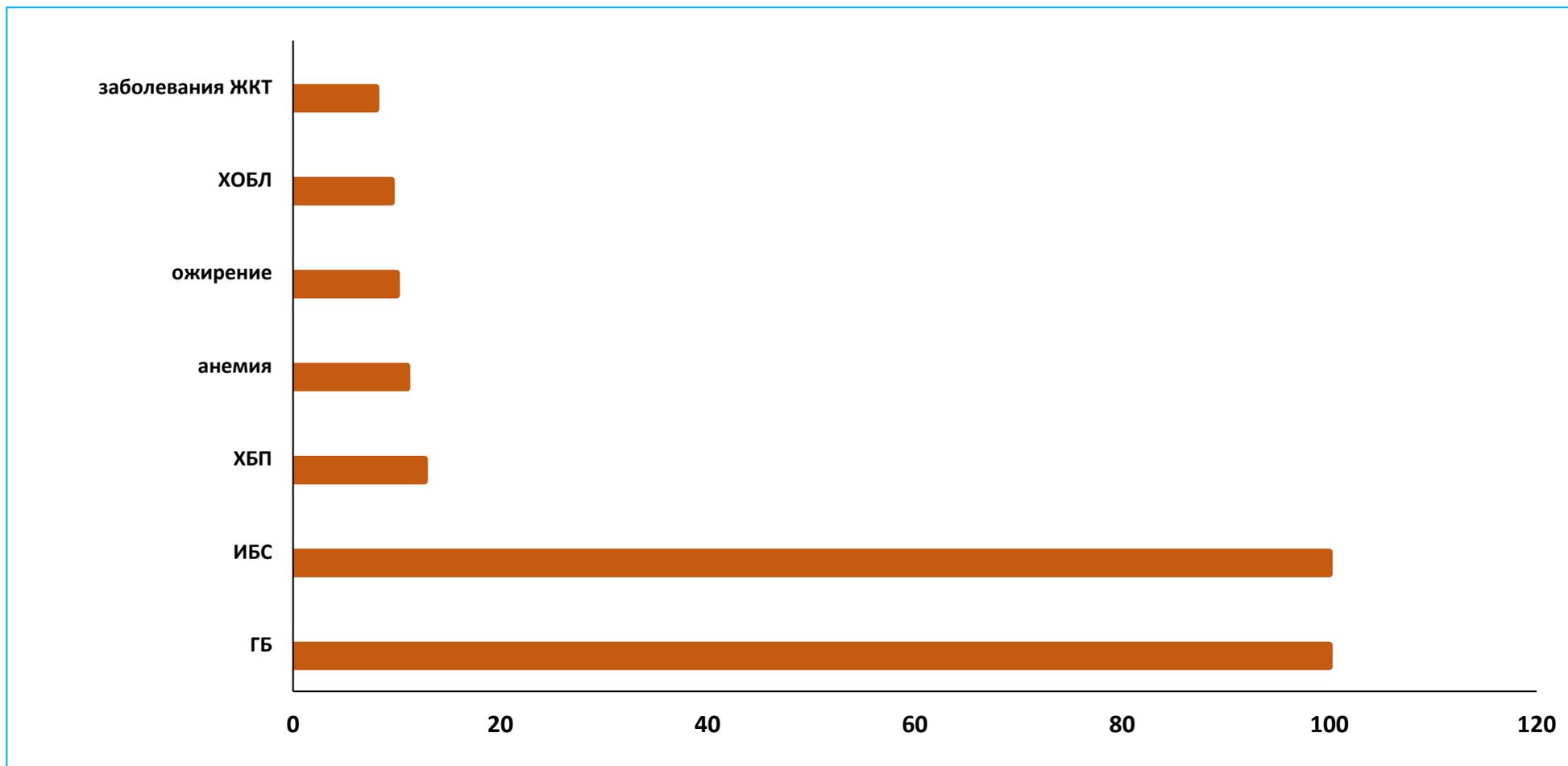
- **ХБП**
- ХСН со сниженной ФВ ЛЖ
- СД
- АГ
- Анемия
- Двусторонний стеноз почечных артерий
- Гепатит
- Злокачественные новообразования
- Алкоголизм

Мензоров М.В. Дисс. докт. мед.наук, 2018;

Lombardi, R. Ren Fail. - 2008. - Vol. 30. - № 2. - P. 155-160;

Смирнов, А. В. Острое повреждение почек. М.: МИА, 2015. – 488 с.

Состав сопутствующей патологии у больных с ОИМпST и ОПП (n=67)



Острое почечное повреждение у больных инфарктом миокарда в клинической практике / Н. Ю. Боровкова, А. С. Ильина, А. А. Спасский [и др.] // Фарматека. – 2016. – Т. 323, № 10. – С. 8–13.

Факторы риска развития ОПП при ОИМ

- У пациентов в стабильном состоянии, с нормальной функцией почек, которым рентгеноконтрастное исследование проводится по плановым показаниям, частота контраст-индуцированного ОПП составляет всего 1–2%,
- У тяжелых, коморбидных больных вероятность развития указанного осложнения возрастает и может достигать 25%-50%.

Berns, A. S. Nephrotoxicity of contrast media / A. S. Berns // *Kidney Int.* - 1989. - V. 36. - № 4. - P. 730–740; Смирнов, А. В. Острое повреждение почек / А. В. Смирнов, В. А. Добронравов [и др.]. М.: МИА, 2015. – 488 с.

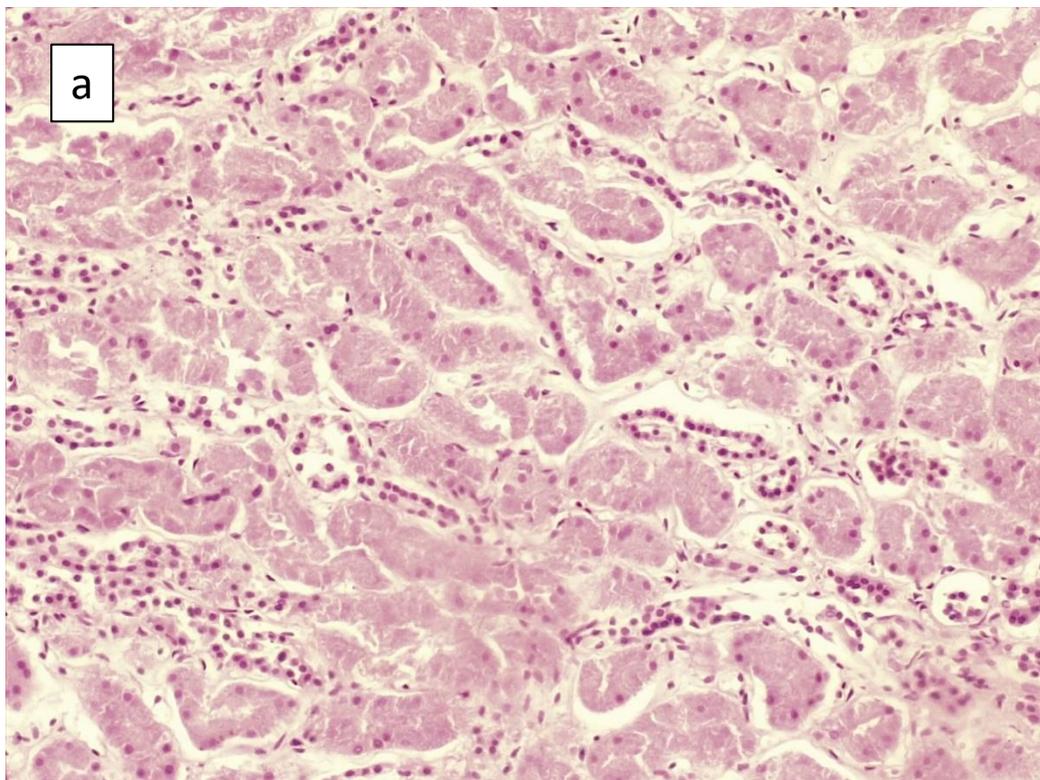
Патогенез ОПП при ОИМ

- В настоящее время патогенетические механизмы повреждения структур почек при ОИМ до конца не изучены.
- Предполагается, что в условиях падения перфузионного давления крови за счет уменьшения насосной функции сердца запускается механизм ауторегуляции клубочка.
- В дальнейшем с помощью простагландинов происходит снижение сосудистого сопротивления афферентных артериол.
- Увеличение тонуса эфферентных артериол приводит к поддержанию давления в клубочковых капиллярах. Этап ауторегуляции контролируется вазоконстрикторными факторами, в частности ангиотензином II. Этот механизм осуществляется, если не произошло нарушения ауторегуляции.
- Предполагается, что при осложненном ОИМ защитные механизмы клубочка почек из-за снижения притока крови не запускаются, а их гипоперфузия активизирует последовательность взаимосвязанных патологических реакций. Это само по себе может приводить к ОПП.

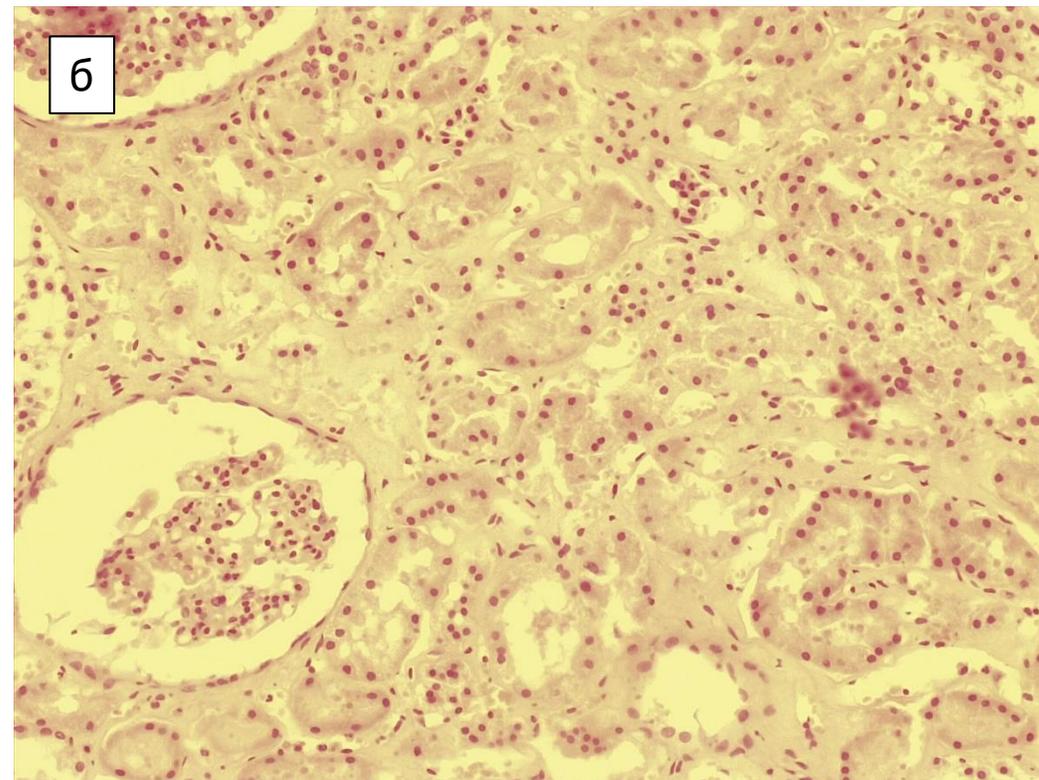
Патогенез ОПП при ОИМ

- Предполагается, что в ответ на повреждающее действие гипоперфузии происходит активация гормональных систем, которые ухудшают почечную функцию.
- С увеличением продолжительности ишемии происходит следующая стадия – **структурное повреждение канальцев**. Остатки апикальной мембраны с поврежденными клетками эпителия формируют в просвете канальцев цилиндры.
- Нарушается реабсорбция калия, происходит увеличение его концентрации внутри канальца. Вследствие этого происходит полимеризация белка Тамма-Хорсфалла в линейные филаменты, далее в «пучки», которые служат основой для формирования гиалиновых цилиндров и обструкции просвета канальца.

Морфологические изменения почечной ткани у погибших больных с ОИМпСТ при ОПП



а – некроз эпителия извитых канальцев



б – тотальный кортикальный некроз

Все погибшие больные с ОИМпСТ имели признаки нарушения функционального состояния почек по показателю NGAL мочи (100%). Из них у 40% зарегистрированы морфологические изменения почечной ткани в виде тубулоинтерстициального некроза.

Патогенез ОПП при ОИМ

- Предполагается, что усугубляющаяся гипоперфузия, уменьшение запасов кислорода, **снижение продукции аденозинтрифосфата (АТФ)** ведут к угнетению функциональной активности клеток эпителия.
- В результате **нарушения энергообмена происходит смещение белков цитоскелета, разрушение межклеточного вещества** и закупорки просвета канальца. При гипоперфузии развивается динамический дисбаланс между эндогенными вазодилататорами (оксид азота) и **свободными радикалами, ведущими к оксидативному стрессу.**
- По данным исследований активные формы кислорода оказывают вазоконстрикторный эффект, приводят к повреждению нуклеиновых кислот, белков и липидов, которые запускают воспалительную реакцию. В свою очередь ангиотензин II в ответ на гипоперфузию реализует свой провоспалительный эффект через транскрипционный ядерный фактор (NF)-κB, который запускает выработку молекул адгезии и хемокинов.

Диагностика острого повреждения почек

- У больных с ОИМ оценить наличие и тяжесть ОПП в подавляющем большинстве затруднительно, так как с момента постановки диагноза незамедлительно начинается патогенетическое лечение.
- Оно направлено на лечение ОИМ, предупреждение или уменьшение осложнений, в том числе таких как ОПП.
- Патогенетическое лечение ОИМ должно положительно влиять на функциональное состояние почек. Но полностью проблему развития ОПП у больных ОИМ лечение по стандартам не решает.

Диагностика острого повреждения почек

- Современные рекомендации по диагностике и лечению ОПП KDIGO (2012) основаны на оценке **изменения креатинина сыворотки крови и диуреза во времени.**
- Недостатком такого подхода является **невозможность раннего выявления ОПП**, поскольку необходимо время для анализа параметров в динамике. Неудовлетворенность существующей диагностикой ОПП стала основанием для **поиска маркеров, которые бы позволили точнее и раньше выявлять острую дисфункцию почек, по аналогии с использованием биохимических маркеров некроза миокарда при ОИМ.**



КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ ОСНОВНЫХ ПОЛОЖЕНИЙ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Раздел 2: Определение ОПП

2.1.1: ОПП определяется как: (нет степени)

Повышение SCr на ≥ 0.3 мг/дл (≥ 26.5 мкмоль/л) в течение 48 часов; или

Повышение SCr до ≥ 1.5 раз по сравнению с исходным уровнем (если это известно, или

ОПП определяется как: (нет степени)

Повышение SCr на $\geq 0,3$ мг/дл ($\geq 26,5$ мкмоль/л) в течение 48 часов; или

Повышение SCr до $\geq 1,5$ раз по сравнению с исходным уровнем (если это известно, или предполагается, что это произошло в течение предшествующих 7 дней); или

Объем мочи $< 0,5$ мл/кг/час за 6 часов.

2.1.2: Причина ОПП должна быть установлена во всех случаях, когда это возможно. (нет степени)

2.2.1: Мы рекомендуем разделять пациентов на группы в соответствии со степенью риска развития ОПП в зависимости от предрасполагающих факторов и воздействий, которым они подвергаются. (1B)

2.2.2: Ведение больных должно осуществляться в зависимости от предрасполагающих факторов и воздействий, которым они подвергаются, для снижения риска развития ОПП (см. соответствующие разделы). (нет степени)

2.2.3: Следует тщательно мониторировать пациентов с риском развития ОПП, контролируя SCr и измеряя объем мочи. (нет степени). Частоту и продолжительность мониторинга следует определять индивидуально в зависимости от степени риска и конкретной клинической ситуации. (нет степени)

2.3.1: Пациенты должны быть незамедлительно обследованы на предмет выявления причины ОПП, причем особый акцент должен быть сделан на установлении обратимых причин (нет степени)

2.3.2: У пациентов с ОПП необходимо измерять SCr и объем выделяемой мочи для

KDIGO Clinical Practice Guideline 2012

Практические Клинические рекомендации KDIGO 2012

**КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ ОСНОВНЫХ ПОЛОЖЕНИЙ
РЕКОМЕНДАЦИЙ**

Раздел 2: Определение ОПП

2.1.1: ОПП определяется как: (нет степени)

Таблица 2 | Стадии ОПП

Стадия	Креатинин плазмы	Объем выделяемой мочи
1	в 1.5-1.9 раза выше исходного или повышение на ≥ 0.3 мг/дл (≥ 26.5 мкмоль/л)	< 0.5 мл/кг/час за 6-12 часов
2	в 2.0-2.9 раза выше исходного	< 0.5 мл/кг/час за ≥ 12 часов
3	в 3.0 раза выше исходного или повышение до ≥ 4.0 мг/дл (≥ 353.6 мкмоль/л) или начало заместительной почечной терапии или у больных < 18 лет, снижение рСКФ до < 35 мл/мин на 1.73 м ²	< 0.3 мл/кг/час за ≥ 24 часа или анурия в течение ≥ 12 часов

2.3.3: Ведение больных с ОПП должно осуществляться в соответствии со стадией повреждения (см. Рис. 4) и его этиологией. (нет степени)

2.3.4: Пациенты с ОПП должны наблюдаться в течение 3 месяцев на предмет оценки степени восстановления функции почек, повторного эпизода острого почечного повреждения или ухудшения течения имевшей место прежде ХБП. (нет степени)

- Если у больного имеется ХБП, то его лечение должно осуществляться в

- Вместе с тем до настоящего времени ведется поиск возможных диагностических критериев своевременной и точной оценки функционального состояния почек у больных с ОКС и ОИМ.

Биомаркеры почечного повреждения

Возможности биомаркеров - пока не используется в рутинной практике (нет единых критериев, отсутствие высокочувствительных и специфичных биомаркеров почечного повреждения, стоимость).

На сегодняшний день наиболее исследованными являются следующие биомаркеры:

- **Липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (neutrophil gelatinase-associated lipocalin – NGAL)** – острофазный белок молекулярной массой 25 кДа, вырабатывается нейтрофилами и эпителиальными клетками различных органов. При развитии ОПП NGAL фильтруется, но не реабсорбируется в проксимальных канальцах и собирательных трубочках.
- **Цистатин С (Cystatin C)** – белок, является ингибитором протеаз, синтезируется с постоянной скоростью, свободно фильтруется через клубочковую мембрану, полностью реабсорбируется в проксимальных канальцах. Зависит от СКФ. На него не влияют возраст, пол, мышечная масса.
- **Молекула повреждения почки-1 (Kidney injury molecule-1 – KIM-1)** – трансмембранный белок из суперсемейства иммуноглобулинов, не содержится в почках здоровых людей и животных, но активно продуцируется канальцами после ишемического или нефротического повреждения почек, определяется в моче.
- **Интерлейкин-18 (Interleukin-18 – IL-18)** – провоспалительный цитокин, вырабатывается проксимальным трубчатый эпителием, определяется в моче.



KDIGO Clinical Practice Guideline 2012

Практические Клинические рекомендации KDIGO 2012

- 2.2.2: **Ведение больных** должно осуществляться **в зависимости от предрасполагающих факторов и воздействий**, которым они подвергаются, для снижения риска развития ОПП
- 2.2.3: Следует **тщательно мониторировать пациентов** с риском развития ОПП, контролируя **SCr** и **измеряя объем мочи**. **Частоту и продолжительность мониторинга** следует **определять индивидуально** в зависимости от степени риска и конкретной клинической ситуации.

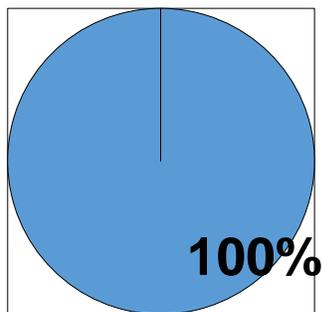
Подходы к лечению ОПП при ОКС (ОИМ)

- В настоящее время патогенетическими методами лечения ОКС (ОИМ) считаются восстановление проходимости окклюзированной коронарной артерии (при проведении тромболитической терапии или реваскуляризации миокарда) [ЕОК, 2017].
- С созданием сосудистых центров и первичных сосудистых отделений госпитальная летальность от ОИМ имеет тенденцию к снижению. Тем не менее, она остается высокой. Это побуждает к поиску **дополнительных возможностей для снижения смертности от ОИМ.**

Ишемия миокарда при ОКС (ОИМ) – цепь патофизиологических процессов

- При ишемическо-гипоксическом каскаде депрессия синтеза АТФ (энергодефицит) сопровождается одновременной активацией выброса высокореактивных свободных радикалов и интермедиатов кислорода со свободной валентностью (окислительный стресс).
- Энергодефицит и окислительный стресс являются звеньями одной патологической цепи, т.к. первичный энергодефицит делает невозможным полноценную трансформацию метаболитов в циклах анаэробного и аэробного гликолиза.

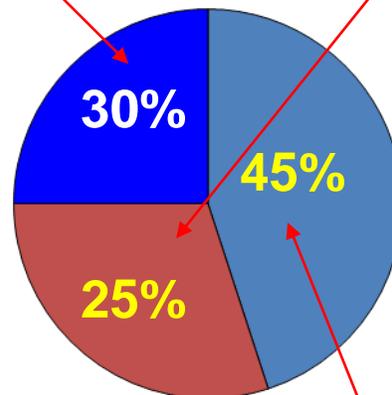
Влияние ишемии на состояние миокарда



Ишемия

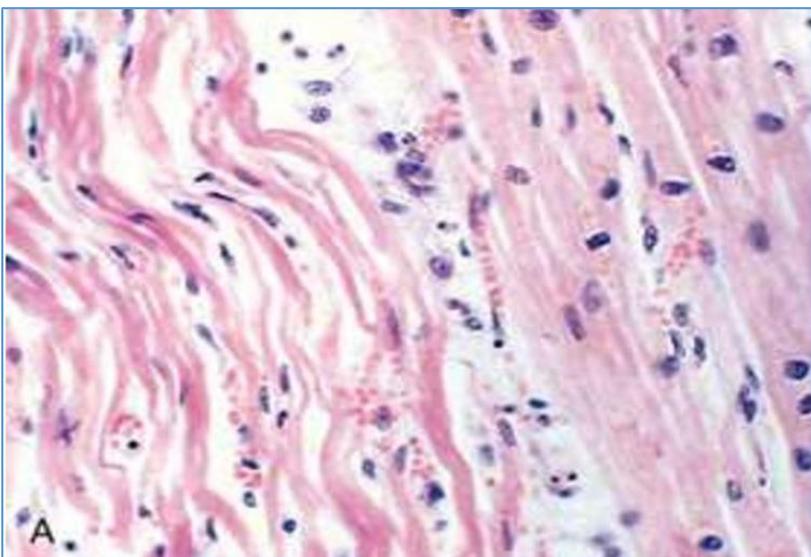


Некроз

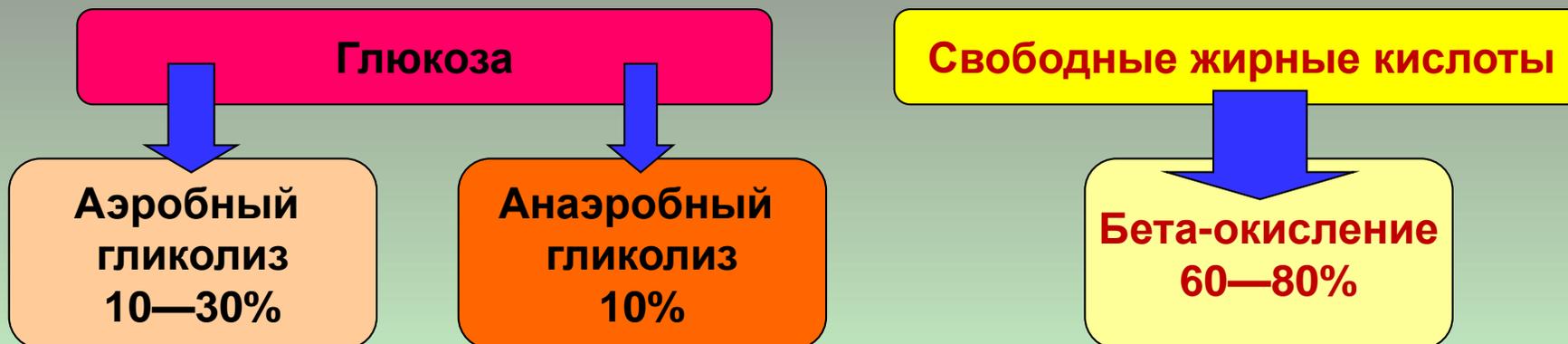


«Спящие» кардиомиоциты»
активно не сокращаются
потребляют минимум кислорода
живы

«Живые» кардиомиоциты
гипертрофированы
гиперконтрактивны
электрически нестабильны
плохо отвечают на стимуляцию



Энергопродукция в миокарде в норме



Энергопродукция в миокарде в условиях ишемии

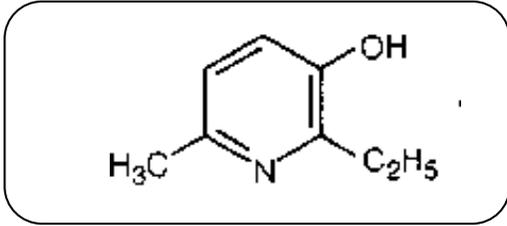


- ✓ Уменьшение продукции АТФ
- ✓ Накопление свободных радикалов (окислительный стресс)

- В результате накопления ионов натрия, кальция, органических соединений, происходит повышение проницаемости мембраны и может возникнуть её перерастяжение, с дальнейшим разрывом и гибелью клетки.
- Реперфузионный синдром **вызывает активацию свободнорадикальных процессов**. Большое содержание пероксидов ведет к **распаду оксида азота (NO)** и образованию пероксинитрита. За счет быстрого распада эндогенного NO происходит спазм сосудов. Свободные радикалы изменяют работу NO-рецепторов эндотелия, повреждая кардиомиоциты, увеличивая зону некроза миокарда.

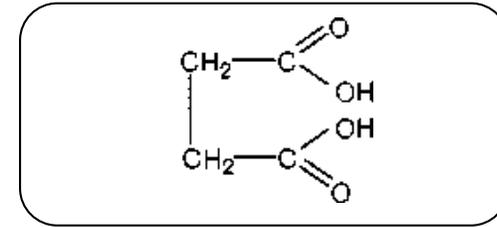
Собственные данные

- Проводили исследование на базе РСЦ № 2 ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко» в отделениях реанимации и интенсивной терапии, а также неотложной кардиологии за период 12 месяцев (2015-2016 гг.).
- Определяли наличие ОПП у больных с ОИМпST.
- Всем исследуемым больным с ОИМпST проводилось лечение согласно принятым стандартам и включало ЧКВ (стентирование и ангиопластика).
- Дополнительно к проводимой терапии основной группе к лечению добавляли 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат (МЕКСИДОЛ, производство компании Фармасофт, Россия) парентерально внутривенно капельно в суточной дозе 750 мг на протяжении 14 дней (по 250 мг 3 раза в сутки на 100 мл физиологического раствора через 8 часов).
- У этих лиц оценивали показатели почечного повреждения в динамике на фоне лечения мексидолом. Группу контроля (сравнения) составили больные с ОИМпST, леченные по стандарту без использования цитопротектора.



2 - ЭТИЛ - 6 - МЕТИЛ - 3 - ГИДРОКСИПИРИДИН

- влияет на состояние биогенных аминов



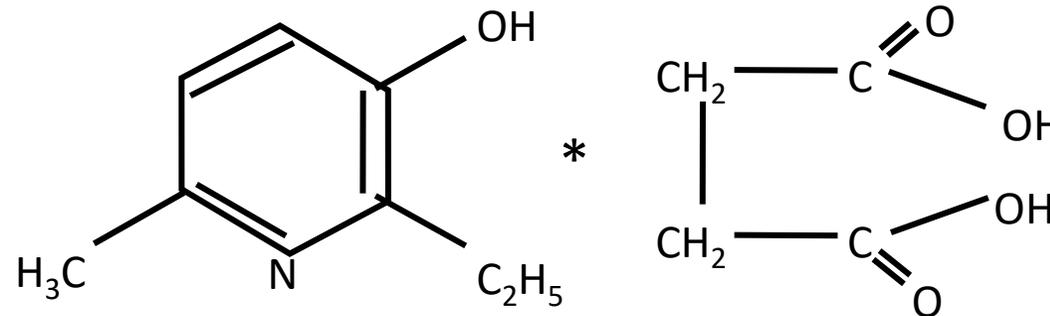
СУКЦИНАТ

- является антигипоксантом прямого энергизирующего действия, эффект которого связан с влиянием на эндогенное дыхание митохондрий, с активацией энергосинтезирующей функции митохондрий.
- интенсифицирует диффузию кислорода в различные органы и ткани, стимулируя при этом клеточное дыхание.
- стимулирует утилизацию кислорода тканями.
- восстанавливает НАД-зависимое дыхание.



Цитопротективные свойства МЕКСИДОЛА

- Мексидол - 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридинасукцинат кроме того, что является ингибитором свободнорадикальных процессов, еще обладает мембранопротекторным действием.
- Он повышает соотношение липид-белок, уменьшает вязкость мембраны клеток, увеличивает ее текучесть. Все это может служить защитой для кардиомиоцита в условиях ишемии и оправдывает его применение в клинической практике.



приравниваются лекарственные препараты для медицинского применения, впервые зарегистрированные в Российской Федерации на основании проведенных собственных доклинических исследований лекарственных средств и собственных клинических исследований лекарственных препаратов и находящиеся в обращении в Российской Федерации.

Таким образом, препарат Мексидол (МНН: Этилметилгидроксипиридина сукцинат) в лекарственной форме «таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 125 мг» (РУ номер ЛСР-002063/07 от 09.08.2007), является референтным.

2. В соответствии со статьей 4 Федерального закона от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (далее – Федеральный закон 61-ФЗ)

это лекарственный препарат, который в Российской Федерации, качество, эффективность и безопасность которого подтверждены результатами доклинических исследований лекарственных средств, соответствующими требованиями частей 6 и 7 статьи 18 Федерального закона от 12.04.2010 № 61-ФЗ в отношении лекарственных средств для медицинского применения, проведенных в соответствии с требованиями частей 6 и 7 статьи 18 Федерального закона от 12.04.2010 № 61-ФЗ, для референтного лекарственного препарата для медицинского применения, впервые зарегистрированного в Российской Федерации на основании проведенных собственных доклинических исследований лекарственных средств и находящихся в обращении в Российской Федерации.

Федеральный закон 429-ФЗ предусматривается, что при обращении референтного лекарственного препарата, качество, эффективность и безопасность которого доказаны на основании результатов доклинических исследований лекарственных средств и клинических исследований лекарственных средств, проведенных в соответствии с требованиями частей 6 и 7 статьи 18 Федерального закона от 12.04.2010 № 61-ФЗ, для референтного лекарственного препарата для медицинского применения, впервые зарегистрированного в Российской Федерации на основании проведенных собственных доклинических исследований лекарственных средств и находящихся в обращении в Российской Федерации.

(МНН: Этилметилгидроксипиридина сукцинат) в лекарственной форме «таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 125 мг» (РУ номер ЛСР-002063/07 от 09.08.2007), является референтным.

Ю.В. Олефир

Мексидол® (таблетки, покрытые оболочкой, р/р для в/в и в/м введения) – референтный препарат этилметилгидроксипиридина сукцинат*

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(Минздрав России)

федеральное
государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств
медицинского применения»
(ФГБУ «НЦЭСМП»
Минздрава России)

127051 Москва, Петровский бульвар д. 8, стр. 2
Тел. (495) 234-6106, 625-4342, факс 625-4350

09 СЕН 2016 № 13586

На № _____ от _____

В ответ на письмо
Минздрава России
от 26.08.2016 г. № 20-3/1148

Уважаемая Асият Юнусовна!

ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России в ответ на письмо Минздрава России от 26.08.2016 г. № 20-3/1148 по обращению ООО «НПК ФАРМАСОФТ» вх. № 2082677 от 23.08.2016 о предоставлении информации о лекарственном препарате сообщает следующее.

1. В соответствии со статьей 4 Федерального закона от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (далее – Федеральный закон 61-ФЗ) референтный лекарственный препарат – это лекарственный препарат, который впервые зарегистрирован в Российской Федерации, качество, эффективность и безопасность которого доказаны на основании результатов доклинических исследований лекарственных средств и клинических исследований лекарственных препаратов, проведенных в соответствии с требованиями частей 6 и 7 статьи 18 Федерального закона 61-ФЗ в отношении лекарственных средств для медицинского применения, и который используется для оценки биоэквивалентности или терапевтической эквивалентности, качества, эффективности и безопасности воспроизведенного или биоаналогового (биоподобного) лекарственного препарата.

При этом части 6 и 7 статьи 18 Федерального закона 61-ФЗ вступили в силу с 01.01.2016 (пункты «г» и «д» статьи 1 Федерального закона от 22.12.2014 N 429-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» (далее - Федеральный закон 429-ФЗ).

Частью 6 статьи 3 Федерального закона № 429-ФЗ предусматривается, что при отсутствии в обращении референтного лекарственного препарата, качество, эффективность и безопасность которого доказаны на основании результатов доклинических исследований лекарственных средств и клинических исследований лекарственных препаратов для медицинского применения, проведенных в соответствии с требованиями частей 6 и 7 статьи 18 Федерального закона 61-ФЗ

*письмо Минздрава России №20-3/1262 от 19.09.2016, Письмо ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России №13586 от 09.09.2016г.

- *Оксидантный стресс* — это механизм повреждения тканей организма, который характеризуется резким **усилением свободно-радикальных процессов** при недостаточности системы антиоксидантной защиты
- Действия цитопротективных препаратов направлены на борьбу с оксидативным стрессом и накоплением свободных радикалов, которые являются неотъемлемой частью патологического процесса при ишемии тканей вследствие недостаточного кровоснабжения.

Динамика показателей систолической функции ЛЖ сердца у больных с ОИМпST при КРС первого типа в результате цитопротективной терапии

Показатель	При поступлении, n=67	Основная группа (мексидол 750 мг/сут; 14-е сутки), n=34	Группа сравнения (без мексидола; 14-е сутки), n=20	КД отличий в группах (основная и сравнения)
Фракция выброса, %	49,8±7,8	52,1±2,3	50,9±1,2	p=0,031
Фракционная сократимость, %	31,8±7,9	34,3±2,9	32,6±1,2	p=0,028
Величина скорости циркулярного сокращения миокарда левого желудочка (V_{CF}), окр/с	1,21±0,31	1,25±0,15	1,22±0,10	p=0,034

В результате проводимой терапии в основной группе при использовании мексидола ФВ возрастала более значимо, чем в группе сравнения (50,9±1,2 против 52,1±2,3%, p=0,031). Это подтверждалось большим увеличением ФС и показателя V_{CF} в основной группе (34,3±2,9 против 32,6±1,2%, p=0,028; 1,22±0,10 против 1,25±0,15 окр/с, p=0,034).

Таким образом, было получено, что цитопротективная терапия мексидолом, в дополнении к стандартной, у лиц с ОИМпST при КРС первого типа улучшала показатели сократительной способности миокарда ЛЖ сердца.

Лечение больных с ОПП при ОИМпST

Показатель	Группа 1 (n=20) МЕКСИДОЛ			Группа 2 (n=16) контроль		
	при поступлении	через 48 часов	14-е сутки	при поступлении	через 48 часов	14-е сутки
Креатинин в плазме крови, мкмоль/л	94,2±8,3	104,2±10,2	104,5±9,2	92,8±9,4	126,5±12,3*#	112,3±6,7*
Цистатин С, мг/л	1,6±0,4	1,2±0,1*	0,9±0,2*	1,5±0,3	1,4±0,1#	1,0±0,1*
NGAL, нг/мл	1803,4±51,3	1533,2±47,2*	1228,4±45,2*	1762,3±48,7	1674,4±43,2#	1302,3±38,6*

*p<0,05 - достоверность различий по отношению к исходным показателям;

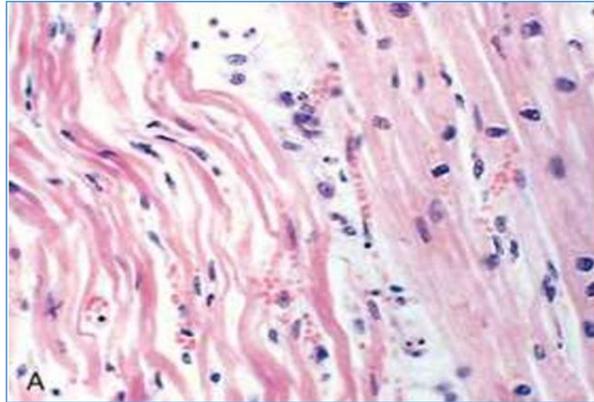
p<0,05 - достоверность различий показателей основной и контрольной групп

Цитопротективная терапия в лечении больных с ОИМ и ОПП

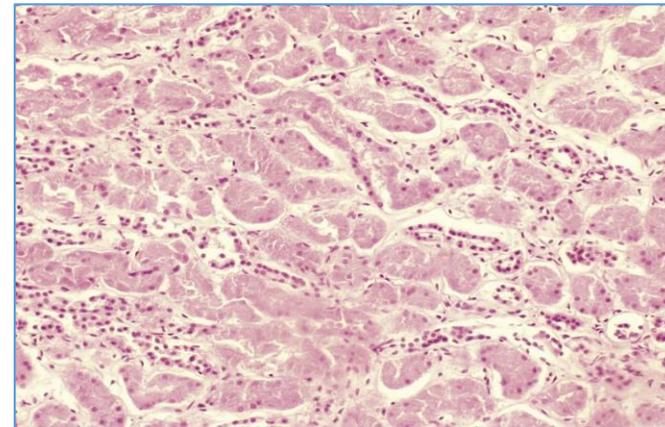
- Цитопротективная терапия 2-этил-6-метил-3- гидроксипиридина сукцинатом (мексидолом) в добавлении к лечению по стандартам у больных в острый и подострый период ОИМпСТ при КРС 1 типа положительно влияла на функциональное состояние почек в отличии от не получавших цитопротектор.
- Через 48 часов креатинин сыворотки крови не нарастал ($p=0,326$), снижался NGAL мочи ($p=0,018$) и цистатина С в крови ($p=0,026$). Через 14 дней (подострая стадия ОИМ) при лечении больных ОИМпСТ и КРС 1 типа с использованием мексидола, нормализовывался сывороточный креатинин ($p=0,025$) и снижался показатель цистатина С ($p=0,038$).
- Через 12 месяцев после перенесенного ОИМпСТ с ОПП у лиц, леченных с использованием мексидола в острую и подострую стадию инфаркта лучше сохранялась СКФ ($p=0,024$) и отмечалась большая выживаемость ($\chi^2= 52,34$; $p=0,001$).

Цитопротекция в лечении больных с ОИМ и ОПП

- Оценивая положительное влияние Мексидола на функциональное состояние почек при ОПП у больных с ОИМпST следует предположить двоякий механизм его действия. С одной стороны, возможно, положительное влияние препарата на показатели гемодинамики при инфаркте миокарда и улучшение перфузии почек. С другой стороны, возможно, непосредственное действие Мексидола на клубочковую перфузию или эпителий почечных канальцев.



Ишемия и некроз кардиомиоцитов



Ишемическое повреждение почек

- Таким образом, в целом было констатировано, что антиоксидант мексидол может оказывать цитопротективное действие на почки у больных с ОИМпST при ОПП.

Схема применения мексидола

Ампулы 100–250 мг (2–5 мл) 5%-ного р-ра, суточная дозировка	Путь введения	Кратность приема и длительность терапии
500-750 мг (10–15 мл)	5 сут. в/в (капельно или медленно струйно), затем в/м	на 3 приема, 2 недели

В дальнейшем целесообразно продолжить терапию per os

Эффективная терапия препаратами Мексидол® и Мексидол® ФОРТЕ 250:

- ✓ Последовательная терапия (от инъекций к таблеткам) – «золотой стандарт»
- ✓ Длительная терапия
- ✓ Терапия оптимальными дозировками
- ✓ Курсовая (2 раза в год)



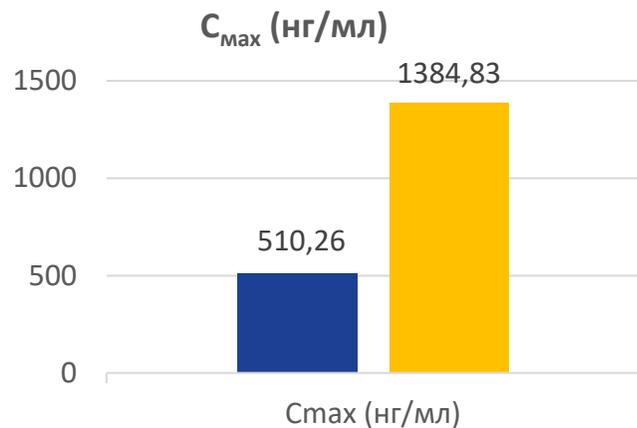
Р-р для в/в и в/м введения, 50 мг/мл



Таблетки ппо, 125 мг или 250 мг

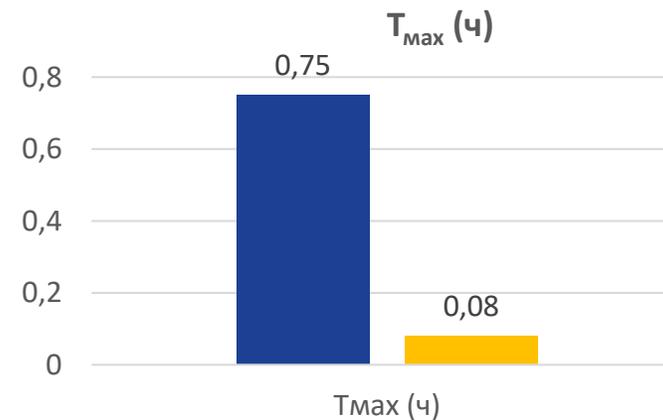


Обоснованность последовательной терапии с точки зрения фармакокинетики



■ Прием 500 мг перорально (125 мг x 4 таб)

■ Прием 200 мг парентерально (2 мл x 2 амп)



При парентеральном введении препарата Мексидол® C_{max} достигается в 10 раз быстрее, по сравнению с пероральным приемом, а значение C_{max} более, чем в 2 раза выше*.

Поэтому важно начинать курс терапии именно с инъекций (фаза насыщения) и затем переходить на таблетки (фаза максимизации терапевтического эффекта).

ФАЗА НАСЫЩЕНИЯ



ФАЗА МАКСИМИЗАЦИИ
терапевтического эффекта

Преимущества дозировки препарата **Мексидол® ФОРТЕ 250**

Мексидол® ФОРТЕ 250 – референтный (оригинальный) препарат¹

Мексидол® ФОРТЕ 250 – двойная дозировка действующего вещества в одной таблетке для удобства пациентов (одна таблетка вместо двух)²

Мексидол® ФОРТЕ 250 - высокий профиль безопасности³

Мексидол® ФОРТЕ 250 – единственный препарат с действующим веществом **этилметилгидроксипиридина сукцинат** с двойной дозировкой для приема *per os*⁴



¹ Федеральный закон №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», от 12 апреля 2010 г; письмо №7375 ФГБУ «НЦЭСМП» Министерства здравоохранения РФ от 08.05.2018 г. ² Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Мексидол® ФОРТЕ 250, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг, ЛП-004831 от 26.04.2018 г. ³ Е.И. Чуканова, А.С. Чуканова. Эффективность и безопасность препарата Мексидол® ФОРТЕ 250 в рамках последовательной терапии у пациентов с хронической ишемией мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, №9, 2019 г. ⁴ Инструкции по медицинскому применению препаратов с группировочным наименованием: этилметилгидроксипиридина сукцинат в лекарственной форме для приема *per os*. Источник информации: Государственный реестр лекарственных средств, www.grls.rosminzdrav.ru, на 26.11.2018 г.

Заключение

- Возможности цитопротективной и антиоксидантной терапии еще до конца не раскрыты.
- Имеющийся опыт демонстрирует хорошие результаты их применения в комплексном лечении больных с самой разнообразной патологией.
- Поэтому данное направление, несомненно, следует развивать.
- Клиницистам необходимо учитывать взаимоотношение органных повреждений, своевременно их распознавать и использовать все возможности медикаментозной терапии.

**Спасибо за
внимание**

