

Влияние современных макролидов на смертность и зону некроза при моделировании острого коронароокклюзионного инфаркта миокарда

Е.С.Черноморцева, М.Т.Гасанов, М.В.Покровский, Т.Г.Покровская, В.И.Кочкаров, Е.Б.Артюшкова, И.В.Степина

Курский государственный медицинский университет, г. Курск

Ключевые слова: азитромицин, рокситромицин, кларитромицин, мидекамицин, джозамицин, инфаркт миокарда.

Помимо традиционного клинического использования макролидов против бактериальных агентов, появились новые, перспективные направления, такие, как возможности их применения при бронхиальной астме, атеросклерозе, ИБС.

Большой интерес вызывает способность макролидов, в особенности азитромицина, создавать высокие внутриклеточные концентрации.

В условиях воспаления проницаемость препаратов в соответствующий очаг увеличивается. Существенным является то, что макролиды способны проникать внутрь фагоцитарных клеток, таких, как макрофаги, фибробласты, нейтрофилы, и с ними транспортироваться в воспалительный очаг. При этом они оказывают положительное влияние на функции нейтрофилов: повышают киллинг, уменьшают окислительный «взрыв» [1, 2].

Благодаря аккумуляции в фагоцитах, способных активно захватывать макролиды из крови, препараты селективно распределяются в очаги воспаления. Там их концентрация достоверно выше (на 24–36 %), чем в здоровых тканях, причём она кор-

на и джозамицина на выживаемость животных в первые сутки после коронароокклюзионного инфаркта миокарда. Впоследствии, у этих же животных гравиметрически измерялась зона некротизированного миокарда левого желудочка.

Экспериментальное исследование проводилось на крысах-самцах Wistar массой 350–450 г. Моделировался инфаркт миокарда путем перевязки нисходящей ветви левой коронарной артерии. Исследуемые препараты вводились внутривенно через зонд за 15 минут до коронароокклюзии.

Животные подразделялись на шесть групп. В первой группе животные не получали препарата. Во второй – вводился азитромицин *per os* 1 р/день в дозе 30 мг/кг. В третьей, четвертой, пятой и шестой группах животные получали по 30 мг/кг рокситромицина, кларитромицина, мидекамицина и джозамицина соответственно. В опыт не брались животные, погибшие в первые 15 минут после коронароокклюзии.

Результаты исследований представлены в таблице 1.

Значения смертности крыс в первые сутки после моделирования коронароокклюзионного инфаркта миокарда (M+m; %, n=10).

Таблица 1

Серия	% смертности
ИМ контроль	33,3±1,2%
ИМ+азитромицин 30 мг/кг	11,1±1,1%*
ИМ+рокситромицин 30 мг/кг	12,5±1,5%*
ИМ+кларитромицин 30 мг/кг	11,1±1,6%*
ИМ+ мидекамицин 30 мг/ кг	22,2±1,1%*
ИМ+ джозамицин 30 мг/ кг	28,5±1,3%*

Примечание 1) ИМ – инфаркт миокарда;

2)*-при $p < 0,05$ в сравнении с ИМ контрольной группой, не получавшей лечения.

релирует со степенью воспалительного отёка.

В связи с этим, нами предпринята попытка обозначить возможные точки приложения патогенетической коррекции ишемических повреждений миокарда при использовании ряда макролидных антибиотиков, которые могут транспортироваться в ишемизированный очаг внутри нейтрофилов. [6]

Нами было изучено влияние азитромицина, рокситромицина, кларитромицина, мидекамици-

Исходя из полученных данных, следует, что используемые макролиды существенно улучшали выживаемость животных в первые сутки после инфаркта миокарда по сравнению с контрольной группой. Причем наиболее эффективно в снижении смертности показали себя азитромицин и кларитромицин, затем следует рокситромицин, и следом мидекамицин и джозамицин.

Введение макролидов оказывало существенное благоприятное влияние на выживаемость лабора-

торных животных после коронароокклюзии. Вероятно, антиоксидантная активность указанного ряда антимикробных препаратов способствовала повышению антиокислительного барьера тканей, уменьшало риск свободнорадикального повреждения клеточных структур миокарда и, в конечном счёте, увеличивало выживаемость животных [3].

действовал в аналогичном направлении и его результат составил $34,4 \pm 1,1\%$, что являлось достоверно ниже, чем в контрольной серии интактных крыс. То есть наблюдался отчётливый кардиопротективный эффект препарата. Введение мидекамицина незначительно улучшало состояние зоны некроза, однако цифры не достигали статистически

Значения % некроза левого желудочка крыс при моделировании коронароокклюзионного инфаркта миокарда на 2-е сутки на фоне применения препаратов. (Mm; %, n=10) Таблица 2

Серия	% зоны некроза левого желудочка
ИМ контроль	$39,1 \pm 1,2$
ИМ+джозамицин 30 мг/кг	$34,4 \pm 1,1^*$
ИМ+азитромицин 30 мг/кг	$26,04 \pm 0,83^*$
ИМ+рокситромицин 30 мг/кг	$26,9 \pm 1,8^*$
ИМ+кларитромицин 30 мг/кг	$31,3 \pm 2,1^*$
ИМ+ мидекамицин 30 мг/ кг	$37,6 \pm 1,5$

Примечание 1) ИМ – инфаркт миокарда;

2) * - при $p < 0,05$ в сравнении с ИМ контрольной группой, не получавшей лечения

Нами было исследовано влияние данных макролидов на величину зоны экспериментального некроза миокарда гравиметрическим методом на вторые сутки коронароокклюзии.

Некротические процессы при инфаркте миокарда в значительной мере зависят от первоначального состояния реактивности и реализуются через изменения перекисного окисления липидов. По современным представлениям инфаркт миокарда заживает через асептическое воспаление, проявляющиеся выраженной воспалительной инфильтрацией зоны инфаркта. Медикаментозная оптимизация инфаркта миокарда предполагает использование противовоспалительных средств [5]. Последние исследования показывают, что макролидные антибиотики обладают противовоспалительным действием, которое, вероятнее всего, зависит от их способности предотвращать выработку медиаторов и цитокинов, вызывающих воспаление, и позволяет предположить, что эти препараты, могут оказывать терапевтический эффект независимо от их антибактериального действия [4].

Как следует из данных, представленных в таблице 2, доля некротизированной ткани в контрольной серии (n=10) составляла $39,1 \pm 1,2\%$.

Введение исследуемых препаратов за 15 минут до перевязки нисходящей ветви левой коронарной артерии уменьшало зону некроза левого желудочка. При профилактическом введении рокситромицина в дозе 30 мг/кг зона некроза снижалась до $26,9 \pm 1,8\%$, при применении кларитромицина в дозе 30 мг/кг зона некроза составила $31,3 \pm 2,1\%$ от массы левого желудочка ($p < 0,05$ в сравнении с контролем). Азитромицин в аналогичной дозе способствовал снижению инфарцированной зоны до $26,04 \pm 0,83\%$. Джозамицин

достоверных.

Действие препаратов в отношении снижения смертности можно распределить следующим образом, начиная с самого эффективного и в порядке убывания: азитромицин — кларитромицин — рокситромицин — мидекамицин — джозамицин.

Эффективность макролидов в уменьшении размеров инфарцированного участка миокарда можно представить в виде следующей последовательности. Наиболее успешными оказались азитромицин и рокситромицин, затем следовали кларитромицин и джозамицин. Мидекамицин же проявил себя минимально. То есть наблюдалась определенная связь между степенью эффективности препаратов в обеих проведенных сериях экспериментов.

Таким образом, исследуемые макролидные препараты приводят к улучшению заживления инфаркта миокарда, что проявляется в снижении летальности и уменьшении зоны некроза левого желудочка. Использование ряда современных макролидов способствовало нормализации протекания некротических процессов при инфаркте миокарда.

Литература

- Carevic O. Comparative studies on the effects of erythromycin A and azithromycin upon extracellular release of lysosomal enzymes in inflammatory processes. // O. Carevic // *Agents Actions*. 1988. Aug; 25 (1-2). P. 124-131.
- Cercek B, Shah PK, Noc M, et al. The effect of short-term treatment with azithromycin on recurrent ischemic events in patients with acute coronary syndromes. // *Lancet* 2001; 361: 809-13.
- Gurfinkel E, Bozovich G, Beck E, Testa E, Livellara B, Mautner B. Treatment with the antibiotic

roxithromycin in patients with acute non-Q-wave coronary syndromes. // *The final report of the ROXIS study. Eur Heart J* 1999;20:121-7.

4. Lambro MT, El Benna J, Babin-Chevaye C. Comparison of the in vitro effect of several macrolides on the oxidative burst of human neutrophil. // *J Antimicrob Chemother* 1989; 24: 561-572.

5. Muhlestein JB, Anderson JL, Carlquist JF, et al.

Randomized secondary prevention trial of azithromycin in patients with coronary artery disease: primary clinical results of the ACADEMIC study. // *Circulation* 2000;102:1755-60.

6. O'Connor MC, Dunne MW, Pfeffer MA, et al. Azithromycin for the secondary prevention of coronary artery disease events. The WIZARD study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:1459-66.

Influence of contemporary macrolides on mortality and zone of necrosis with the modeling of the acute coronarocclusional myocardial infarction

**E.S.Chernomortseva, M.T.Gasanov, M.V.Pokrovskiy, T.G.Pokrovskaya, V.I.Kochkarov,
E.B.Artjushkova, I.V.Stepina**

Kursk State Medical University, Kursk

Key words: Azithromycin, Roxithromycin, Clarithromycin, Midecamycin, Josamycin, myocardial infarction.

Our study shows that the short-term using of a number of modern macrolide antibiotics at the therapeutic doses in the acute period of myocardial infarction they lead to an improvement in the healing of the infarct zone, which is manifested in reduction in the lethality and decrease of the zone of the necrosis of left ventricle. Most effective proved to be Azithromycin, Roxithromycin and Clarithromycin. These results base further study of the mechanism of the anti-inflammatory and antioxidant action of given preparations during the ischemic damage of the myocardium.