

ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО ШОКА У БОЛЬНЫХ С ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫМ КРОВОТЕЧЕНИЕМ

И. С. Симулис³, Г. А. Бояринов¹, А. С. Мухин¹, Д. Б. Прилуков²

¹ Нижегородская Государственная Медицинская Академия Нижний Новгород, Россия

² Приволжский окружной медицинский центр ФМБА России, Нижний Новгород, Россия

³ Городская клиническая больница №40 Нижний Новгород, Россия

Possibilities of Therapy for Hemorrhagic Shock in Patients with Gastrointestinal Bleeding

I. S. Simutis³, G. A. Boyarinov¹, A. S. Mukhin¹, D. B. Prilukov²

¹ Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod, Russia

² Volga District Medical Center, Federal Biomedical Agency of Russia, Nizhny Novgorod, Russia

³ City Clinical Hospital Forty, Nizhny Novgorod, Russia

Цель исследования — оценить противогипоксическое и антиоксидантное действие Мексикора у больных с желудочно-кишечными кровотечениями язвенной этиологии. **Материалы и методы.** В статье представлены материалы, полученные в процессе лечения 53 больных язвенной болезнью с неварикозными желудочно-кишечными кровотечениями, госпитализированными в состоянии геморрагического шока II–III ст. **Результаты.** Установлено, что включение Мексикора в комплексную программу интенсивной терапии острых желудочно-кишечных кровотечений снижает в организме больных активность прооксидантных процессов, выраженность проявлений тканевой гипоксии и системного воспаления, улучшает показатели системной гемодинамики и клиническое течение раннего постгеморрагического периода. **Заключение.** Применение Мексикора у пациентов с желудочными кровотечениями снижает число осложнений, сокращает длительность лечения больных в отделении реанимации. **Ключевые слова:** Мексикор, желудочно-кишечное кровотечение, гипоксия.

Objective: to evaluate the antihypoxic effect of Mexicor in patients with gastrointestinal bleeding of ulcerative etiology. **Materials and methods.** The paper presents the materials obtained during the treatment of 53 patients with nonvaricose gastrointestinal bleeding who were hospitalized with grades II–III hemorrhagic shock. **Results.** Incorporation of Mexicor into the comprehensive program for the intensive therapy of acute gastrointestinal bleeding was ascertained to reduce the activity of pro-oxidant processes, and the manifestations of tissue hypoxia and systemic inflammation and to improve systemic hemodynamic parameters and the clinical course of an early posthemorrhagic period. **Conclusion.** The use of Mexicor in patients with gastric bleeding reduces the number of complications and the duration of treatment in the intensive care unit. **Key words:** Mexicor, gastrointestinal bleeding, hypoxia.

DOI:10.15360/1813-9779-2014-3-50-58

Усовершенствование и разработка новых методов профилактики и коррекции патологических изменений при острых эрозивно-язвенных кровотечениях особенно актуальны на фоне 2–3-х кратного роста их доли у больных с экстренной абдоминальной патологией в России (с 4% до 9–12%) [1–8]. В основе патологических изменений, возникающих при желудочно-кишечных кровотечениях (ЖКК), у больных в состоянии геморрагического шока лежит прогрессирующее развитие гипоксии [9, 10]. При этом важную роль играют расстройства микроциркуляции, активация процессов перекисного окисления липидов, которые, согласно литературным данным, развиваются на фоне повышения

Improvement and development of new methods for pathological changes prevention and correction of acute erosive and ulcerative bleedings are urgently needed to fight the double or triple growth of their share in patients with acute abdominal pathology in Russia (4% to 9–12%) [1–8]. The pathological changes occurred because of gastrointestinal bleeding in patients with hemorrhagic shock are based on progressive development of hypoxia [9, 10]. Furthermore, microcirculation distress and lipid peroxidation (LP) activation which according to the literature data develop against increasing endogenous intoxication factors activity due to systemic inflammatory reaction progression are of great concern [11–14]. At the same time

Адрес для корреспонденции:

Симулис Ионас Стасио
E-mail: simutis@mail.ru

Correspondence to:

Simutis Ionas Stasio
E-mail: simutis@mail.ru

активности факторов эндогенной интоксикации вследствие прогрессирования системной воспалительной реакции [11–14]. В то же время в общепринятых схемах интенсивной терапии ЖКК нет указания на необходимость контроля ПОЛ и назначения антиоксидантной терапии у данной категории больных [6, 15]. В этой связи становится актуальной дальнейшая разработка тактики противогипоксической и антиоксидантной терапии при острых желудочно-кишечных кровотечениях, начиная с самого раннего этапа медицинской помощи.

При этом следует отметить, что антигипоксанты и антиоксиданты, и в первую очередь — производные янтарной кислоты (сукцинат), в наибольшей степени отвечают требованиям безопасности и эффективности [11, 12, 16]. Одним из препаратов данной группы является Мексикор (2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат), относящийся к группе цитопротекторов с увеличенным количеством сукцината, который связан с антиоксидантом — эмоксипином ковалентной связью. В работах, посвященных применению препарата в неврологии и кардиологии, было показано, что по сравнению с другими сукцинатсодержащими антигипоксантами и антиоксидантами Мексикор за счет высоких пенетрационных свойств эмоксипина значительно быстрее проникает в клетку, а затем в цитозоле диссоциирует на две составляющие, каждая из которых оказывает самостоятельное позитивное действие в условиях ишемии — реперфузии. Эмоксипин способствует торможению свободно-радикальных процессов, а янтарная кислота позволяет поддерживать процессы образования макроэргов [17–21].

Цель исследования — оценить противогипоксическое и антиоксидантное действие Мексикора у больных с желудочно-кишечными кровотечениями язвенной этиологии.

Материалы и методы

Исследование проводилось в отделении анестезиологии и реаниматологии ГКБ № 40 г. Нижнего Новгорода. Обследовано 53 пациента с ЖКК в возрасте от 38 до 70 лет, госпитализированных в ОРИТ в состоянии геморрагического шока II–III ст.

Больные были разделены на две группы, сравнимые по физикальным, анамнестическим показателям и исходной тяжести состояния по АРАСНЕ II $10,2 \pm 1,6$ баллов. Исследуемая группа ($n=30$) состояла из пациентов, которым наряду со стандартной интенсивной терапией проводили постоянную инфузию Мексикора из расчета 10 мг/кг/сут в отдельно установленный периферический катетер в течение всего периода нахождения в отделении реанимации. Группа сравнения ($n=23$) включала пациентов, которым интенсивную терапию проводили по стандартной схеме.

Интенсивная терапия геморрагического шока у всех исследуемых пациентов включала инфузионную терапию и инотропную поддержку. Объем проводимой инфузионной терапии определялся индивидуально и составлял в среднем 200% от расчетного объема кровопотери. При этом на первый час после поступления приходилось 150% возмещения и далее в среднем по 10% в час. Структуру проводимой инфузии составляли сукцинированные желатины и сбалансированные кристаллоиды в соотношении 1:1. Инотропная поддержка начиналась одновременно с началом инфузионной терапии и продолжалась вплоть до стабилизации показателей среднего

the standard regimens of intensive care of patients with gastrointestinal bleeding do not contain recommendations to control LP alterations or prescribe antioxidant drugs in patients of this category [6, 15]. Therefore, further developments of anti-hypoxic and antioxidant care approach in acute gastrointestinal bleeding starting from the earliest phase of medical care are needed.

Anti-hypoxant, anti-oxidant and first of all amber acid derivatives (succinate) meet the safety and efficiency requirements [11, 12, 16]. Mexicor (2-ethyl-6-methyl-3-hydroxy pyridine succinate) is one of medications of this group related to the group of cytoprotective agents with increased amount of succinate which is connected to antioxidant — emoxipine by covalent link. Papers dedicated to the medication use in neurology and cardiology have shown that in comparison with other succinate containing anti-hypoxidants and antioxidants Mexicor penetrates cells much faster due to emoxipine high penetration properties and then, in cytosol, dissociates into two parts each of which exerts an independent positive influence under ischemia — reperfusion conditions. Emoxipine promotes slowdown of free-radical processes and amber acid allows to maintain macroergs building-up process [17–21].

Purpose of studies: to assess anti-hypoxic and antioxidant effect of Mexicor in patients with gastrointestinal bleeding of ulcerative etiology.

Materials and methods

Research has been conducted in anesthesiology and resuscitation unit of Municipal Clinical Hospital No. 40 of Nizhny Novgorod. 53 patients (age 38–70 years) with gastrointestinal bleeding were admitted to resuscitation and intensive care unit with symptoms of hemorrhagic shock of II–III degree.

The patients were divided into two groups, which were compared by physical and anamnestic values as well as condition initial severity of 10.2 ± 1.6 points according to APACHE II. Group of interest ($n=30$) included those patients for whom a continuous Mexicor infusion assuming 10 mg/kg/day into separately installed peripheral catheter was performed within the whole period of staying in resuscitation unit in addition to standard intensive care. Control group ($n=23$) included those patients for whom standard intensive care was performed.

Hemorrhagic shock intensive care in all studied patients included infusion therapy and inotropic support. The doses were determined individually (in average, patient received doubled volume of evaluated blood loss). However, 150% of replacement falls to the first hour after hospitalization and further 10% per hour (in average). The structure of performed infusion consisted of succinated gelatins and balanced cristalloids in 1:1 ratio. Inotropic support started at the same time as infusion therapy start and continued up to the mean arterial pressure values stabilization to endoscopic blood stasis at minimum level of 40 mm. Hg and after that minimum 65 mm. Hg in accordance with the principles of hemorrhagic shock treatment «Hemodynamic monitoring in shock and implications for management», International Consensus Conference, Paris, 2006, and British Consensus Guidelines on Intravenous Fluid Therapy for Adult Surgical Patients.

Blood loss volume was assessed by Algovver shock index. System hemodynamic studying was performed by method of body integrated rheography sensu M. I. Tischenko using «Diamant-M» computer complex (Saint-Petersburg, Russia). Level of lactate, transaminase values, C-reactive protein (CRP) and blood serum parameters were determined routinely in venous blood (v. sub-

Guidelines for the practitioner

артериального давления до эндоскопического гемостаза на уровне не ниже 40 мм рт. ст., а после — не ниже 65 мм рт. ст. (в соответствии с подходами к терапии геморрагического шока «Hemodynamic monitoring in shock and implications for management», International Consensus Conference, Paris, 2006, а также British Consensus Guidelines on Intravenous Fluid Therapy for Adult Surgical Patients).

Объем кровопотери оценивали по шоковому индексу Альговера. Исследование системной гемодинамики проводили методом интегральной реографии тела (ИРТТ) по М. И. Тищенко с помощью компьютерного комплекса «Диамант — М» (СПб, Россия). Уровень лактата, показатели трансаминаз, С-реактивного белка (СРБ) сыворотки крови, определяли из проб венозной (v. subclavia) крови по общепринятым методикам. Показатели кислородтранспортной функции крови определяли из проб артериальной (a. femoralis) и венозной (v. subclavia) крови газоанализатором GEM PREMIER 4000. Для оценки процессов ПОЛ осуществляли измерение индуцированной железом и перекисью водорода хемилюминисценции сыворотки на приборе БХЛ-06 (Россия). Изучали следующие показатели хемилюминограммы: I max — суммарная активность свободнорадикальных реакций, S и tg α — активность антиоксидантной системы (АОС). Выбраны следующие этапы исследования: 1-й — при поступлении, II, III, IV — через 24, 48 и 72 часа, соответственно.

В исследование не включали пациентов с выраженной соматической и неврологической патологией, в том числе с хроническими соматическими заболеваниями в стадии обострения, делирием, установленной гиперчувствительностью к исследуемому препарату, коморбидной психической патологией, а также с зависимостью от психоактивных веществ, кроме никотина. Из исследования исключали больных, одновременно или за 30 дней до включения в исследование принимавших метаболические препараты, а также препараты, влияющие на системный кровоток, или одновременно участвовавших в другом клиническом исследовании.

Полученные результаты обрабатывали при помощи программ Microsoft Excel 2010 и Statistica 6.0. Различия средних величин признавались достоверными при уровне статистической значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В обеих группах больных исходный уровень перекисного окисления липидов (ПОЛ) определялся повышенным, достоверных различий между группами в концентрации исследуемых продуктов в сыворотке крови не выявлено (табл. 1). Через сутки проведения противошоковых мероприятий в контрольной и исследуемой группах на фоне восстановления кровообращения отмечался рост содержания продуктов ПОЛ в сыворотке.

Как следует из анализа данных, представленных в таблице, на фоне проводимой интенсивной терапии значимое уменьшение I max в обеих группах определялся лишь спустя двое суток лечения, что свидетельствует о снижении концентрации липопероксидов в крови и уменьшении интенсивности свободнорадикального окисления. При этом следует заметить, что у больных на фоне постоянной инфузии Мексикора указанные изменения были более значимы, особенно на 3-е сутки терапии. С другой стороны, применение Мексикора сопровождалось более быстрым восстановлением уровня АОА, что подтверждается значимым межгрупповым и межэтапным возрастанием величин показателей S све-

clavia) samples. Values of blood oxygen transportation function were determined by GEM PREMIER 4000 gas analyser in samples harvested from arterial blood (a. femoralis) and venous blood (v. subclavia). Measurement of iron and hydrogen peroxide induced serum chemiluminescence was performed using BHL-6 device (Russia). The following values of chemiluminogram were studied: I max — total activity of free-radical reactions, S and tg α — antioxidant system activity. The following stages of studying were chosen: 1st — upon hospitalization, II, III, IV — in 24, 48 and 72 hours respectively.

Patients with evident somatic or neurological pathology including those with active chronic somatic diseases, delirium, defined hyper-sensitivity to study medication, comorbid psychic pathology, psychoactive substance dependence except for nicotine were excluded from the study. The patients with metabolic medications affecting blood flow prescribed within 30 days prior to inclusion into the study, and those who simultaneously participated in another clinical study were excluded from the study.

Obtained results were processed using Microsoft Excel 2010 and Statistica 6.0 software. Mean values differences were deemed reliable with statistical significance equal to $p < 0,05$.

Results and discussion

The initial level of lipid peroxidation (LP) was defined as increased in both groups of patients. No significant differences between the groups in concentration of products in serum were found (Table 1). After 24 hours of anti-shock activities performed in main and control groups, the increased levels of of lipid peroxides in serum became evident.

As it follows from the data analysis shown in the Table 1, significant decrease of I max in both groups was defined only after two days of treatment that indicated decreased concentration of lipid peroxides in blood and decreasing free-radical oxidation intensity. Moreover, it should be noted that changes due to constant infusion of Mexicor were most significant in patients within the 3rd day of therapy. From other hand, the Mexicor use was associated with faster recovery of AA level confirmed by significant intergroup and interphase increase of S (light sum) and Tg (a) values starting from the 2nd — 3rd day of intensive care. Such orientation of pro- and antioxidant systems values strongly proves the evidence of Mexicor antioxidant effectivity in patients with gastrointestinal bleeding. Effective Mexicor-induced correction of LP profile has been also described for patients upon interventional and medicamental myocardial revascularization [19, 21].

Mexicor inclusion into intensive care complex in patients with gastrointestinal bleeding promoted faster and more stable recovery of left ventricular systolic function. This was confirmed by improvement of blood flow speed and volumetric values, specifically by cardiac index (CI) increase by 27.7% and 36.6% relatively for the third and fourth day of treatment in comparison with the initial level (Table 2). A trend toward increasing the transmitral flow peak velocity (Vi) by an average of 6.0% on a 2nd day of Mexicor infusion in comparison with the initial values seems evident. Such changes of interpreted above values in the group of interest are resulted from significant increase of pressure gradient between atrium

Таблица 1. Показатели ПОЛ и АОО на этапах исследования, у. е. ($M \pm m$)
Table 1. Lipid peroxidation and antioxidant activity during stages of the study, c. u. ($M \pm m$)

Stage	Group	I max	S sv.	Tg α
I	Control	20,9±0,11	41,8±0,27	40,3±0,42
	Mexicor	20,7±0,11	42,0±0,33	39,9±0,35
II	Control	21,6±0,21*	44,3±0,17	42,0±0,69* ^{*,**,#}
	Mexicor	21,2±0,10*	43,9±0,28	43,9±0,50* ^{*,**,#}
III	Control	19,9±0,12* ^{*,**}	39,6±0,15* ^{*,#}	42,1±0,64*
	Mexicor	19,4±0,21* ^{*,**}	43,2±0,38* ^{*,#}	43,2±0,45*
IV	Control	19,4±0,12* ^{*,#}	41,6±0,30 [#]	40,8±0,6* ^{*,**,#}
	Mexicor	18,1±0,13* ^{*,**,#}	43,2±0,42* ^{*,#}	42,3±0,42* ^{*,**,#}

Примечание. I max — суммарная активность свободнорадикальных реакций, у. е. S sv. — светосумма, у. е. Tg α — тангенс угла альфа, град. (показатели антиоксидантной активности. Stage — стадия; Group — группа; Mexicor — Мексикор; Control — контроль. **Здесь и в табл. 2, 3:** * — $p < 0,05$ от исходных значений (I этап); ** — $p < 0,05$ от значений предыдущего этапа; # — $p < 0,05$ между 1-й и 2-й группами.

Note. I max — I — the maximum cu S sv. — C — light sum cu Tg α — tangent of the angle alpha, deg.

Here and in Tables 2, 3: * — $p < 0,05$ of initial value (I phase); ** — $p < 0,05$ of previous phase values; # — $p < 0,05$ between the 1st and 2nd groups.

Таблица 2. Показатели системной гемодинамики на этапах исследования ($M \pm m$)
Table 2. Systemic hemodynamic values during stages of the study ($M \pm m$)

Stage	Group	MVBC, L/min	CI, L/min* m^2	TPVR, din/c* cm^5	Vi, cm/c	CR, 1/min	MAP, mm.hg.st
I	Control	5,1±0,12	2,7±0,11	1564,1±96,5	25,0±1,58	107,6±6,87	85,2±4,31
	Mexicor	4,9±0,19	2,6±0,11	1533,0±107,4	25,2±2,74	109±5,03	83,9±4,60
II	Control	5,2±0,10 [#]	3,0±0,21	1390,0±130,2	25,7±1,61	94,9±3,97	89,7±3,57
	Mexicor	5,6±0,11* ^{*,**,#}	3,0±0,14	1429,3±115,1	25,9±3,15	92,0±4,22	93,9±3,11
III	Control	5,7±0,11* ^{*,**}	3,1±0,12 [#]	1300,0±108,1	26,0±1,49	88,9±3,30*	89,3±3,45
	Mexicor	6,0±0,21* ^{*,**}	3,6±0,20* ^{*,**,#}	1383,7±94,5	26,8±1,35	82,3±3,86* ^{*,**}	93,9±4,61
IV	Control	6,3±0,10*	3,7±0,11* ^{*,**,#}	1178,0±86,71	26,1±3,02	86,3±4,13* ^{*,#}	91,2±4,21
	Mexicor	6,1±0,12*	4,1±0,19* ^{*,**,#}	1230,7±88,41	25,9±3,95	71,0±3,27* ^{*,**,#}	93,1±4,40

Примечание. MVBC — минутный объем крови, L/min; CI — сердечный индекс, L/min* m^2 ; TPVR — общее периферическое сопротивление сосудов, din/c* cm^5 ; Vi — пиковый трансмитральный поток, cm/c; CR — частота сердечных сокращений, 1/min; MAP — среднее артериальное давление, мм. hg. ст.

Note. MVBC — minute volume of blood, L/min; CI — cardiac index, L/min* m^2 ; TPVR — total peripheral vascular resistance, din/s* cm^5 ; Vi — peak transmitral flow, cm/s; CR — heart rate, 1/min; MAP — mean arterial pressure, mm. hg. st.

тосумма и Tg α начиная с 2–3-х суток проведения интенсивной терапии. Такая направленность исследуемых показателей про- и антиоксидантных систем убедительно свидетельствует о выраженном проявлении антиоксидантного эффекта Мексикора у больных с ЖКК. Эффективная коррекция ПОЛ была установлена и в исследованиях, посвященных применению Мексикора у больных при интервенционной и медикаментозной реваскуляризации миокарда [19, 21].

Включение Мексикора в комплекс интенсивной терапии у больных с ЖКК способствовало более быстрой и стойкой нормализации систолической функции левого желудочка. Это подтверждается улучшением скоростных и объемных параметров кровотока, в частности, достоверным увеличением сердечного индекса (СИ) на третьи и четвертые сутки лечения по сравнению с исходным уровнем на 27,7 и 36,6%, соответственно (табл. 2). Позитивным следует считать и тенденцию к увеличению на вторые сутки инфузии Мексикора пиковых скоростей трансмитрального потока (Vi) в среднем на 6,0% по сравнению с исходными значениями. К таким изменениям вышеинтерпретируемых показателей в исследуемой группе приводит значимое повышение градиента давления между предсердием и желудочком с активизацией поступления крови в левый

and ventricle with activation of blood inflow to the left ventricle mainly during filling phase. This may indicate the improvement of myocardium relaxation and contraction characteristics due to Mexicor administered intravenously in comparison to standard therapy. Starting from the 2nd day of treatment the minute volume of blood circulation (MVBC) increased at an average of 12.5% vs. the decrease of cardiac rate (CR) by 7.4% and 17.7% for the 2nd and 3rd day of study, respectively, in comparison to standard anti-shock therapy. Increase of MVBC in the main group followed by decrease of CR was presumably due to faster stabilization of myocardial contractile function against improvement of cardiomyocytes metabolism. The latter was previously confirmed by a number of experimental and clinical studies in which Mexicor was employed in cardiology [18–21].

The trend toward the faster recovery of mean arterial pressure (MAP) in the main group of interest also demonstrates early hemodynamics stabilization.

Upon admission to resuscitation and intensive care unit oxygen delivery (DO_2) in patients of both groups was reduced to due values because of hemodynamic and hematic causes associated with the blood loss. Furthermore, vicarious expansion of oxygen consumption (VO_2) exceeding due values on average by 30.1% and

желудочек преимущественно в фазу наполнения. Это может косвенно свидетельствовать об улучшении релаксационных и контракционных свойств миокарда на фоне внутривенного применения Мексикора по сравнению со стандартной терапией. Уже со 2-х суток лечения возрастает минутный объем кровообращения (МОК) в среднем на 12,5% на фоне снижения, по сравнению со стандартной противошоковой терапией, частоты сердечных сокращений (ЧСС) на 2-е и 3-е сутки исследования на 7,4% и 17,7%, соответственно. Увеличение МОК в исследуемой группе, сопровождающееся снижением ЧСС, вероятно, связано с более быстрой стабилизацией сократительной функции миокарда на фоне улучшения метаболизма кардиомиоцитов, что ранее было подтверждено рядом экспериментальных и клинических исследований, посвященных применению Мексикора в кардиологии [18–21].

О ранней стабилизации гемодинамики, кроме вышесказанного, свидетельствует и тенденция к более быстрому восстановлению среднего артериального давления (САД) в исследуемой группе.

При поступлении в ОРИТ у больных обеих групп доставка кислорода (DO_2) была снижена относительно должных величин за счет гемодинамических и гемических причин, обусловленных кровопотерей. При этом в обеих группах отмечалось компенсаторное увеличение потребления кислорода (VO_2), превышающее должные величины в среднем на 30,1%, и коэффициента утилизации кислорода (KVO_2) на 47,3%. Значимое изменение величин показателей кислородотранспортной функции крови у больных на фоне Мексикора отмечено на 2-е сутки проводимой терапии, что согласовывалось с изменениями показателей центральной гемодинамики (табл. 1). Так, доставка кислорода у больных на фоне инфузии Мексикора возросла на данном этапе, по сравнению с исходными значениями, в среднем на 12,4%, а относительно контрольной группы — на 24,6%. Такая направленность изменений доставки кислорода сохранилась и усилилась на 3-и сутки проведения интенсивной терапии. Величина данного показателя в исследуемой группе достигала субмаксимальных значений ($631,1 \pm 16,11$ мл/(мин·м²)) и превышала таковой в контрольной группе в среднем на 20,6%. Потребление кислорода тканями, сниженное во время шока, закономерно возрастает при успешном лечении в постшоковом периоде и, прежде всего, в исследуемой группе на 2-е и 3-и сутки ($239,2 \pm 6,21$ и $242,2 \pm 8,11$ мл/(мин·м²), соответственно). При этом сверхнормальные значения потребления кислорода тканями на фоне инфузии Мексикора на данных этапах превышают аналогичные в контрольной группе на 15,2 и 11,6%, что свидетельствует о способности антигипоксантов к ускорению нормальной физиологической реакции, направленной на ликвидацию кислородной задолженности тканям. Таким образом, увеличение доставки кислорода в раннем послешоковом периоде обусловлено компенсаторной реакцией на перенесенную гипоксию. Вместе с тем потенциал адаптационной гемодинамической реакции

oxygen-utilization coefficient (O_2UC) by 47.3% was noted in both groups. A significant change of blood oxygen transport values in patients against Mexicor was noticed on the second day of therapy that was coordinated with changes of central hemodynamics values (Table 1). Thus, oxygen delivery in patients receiving Mexicor infusion increased on average by 12.4% at this phase in comparison with initial values and relating to control group by 24.6%. Such orientation of oxygen delivery changes remained and increased for the third day of intensive care performance. Size of this indicator in the main group reached submaximal values (631.1 ± 16.11 ml/(min·m²)) and exceeded the latter in control group on average by 20.6%. Tissues oxygen consumption reduced during the shock consistently increased in case of successful treatment within the post-shock period and first of all in the main group on the second and third days (239.2 ± 6.21 and 242.2 ± 8.11 ml/(min·m²), respectively). Furthermore, supernormal values of tissues oxygen consumption against Mexicor infusion at these phases exceeded equivalent values in control group by 15.2% and 11.6% demonstrating the antihypoxic capacity to accelerate a normal physical reaction focused on elimination of tissues oxygen debts. Therefore, the increasing oxygen delivery within the early post-shock period corresponds to a compensatory reaction in post-hypoxia. Moreover, the potential of adaptive hemodynamic responses is higher in those patients whose intensive care included Mexicor. Described effects were obviously related to the ability of Mexicor to significantly improve cardiac myocyte metabolism under hypoxia. Increase of macroergs synthesis and improvement of myocardial contractile function after the mexicor administration were earlier described both in interventional and conservative cardiology.

Full correction of LP processes, central hemodynamics and oxygen transport system in patients administered with mexicor had a positive effect on lactatemia dynamics under hemorrhagic shock (Fig. 1). Lactate level significantly reduced against mexicor infusion on the third day of post-hypoxic period. Within 48 and 72 hours of treatment concentration of lactate was equal to 2.6 and 1.7 mmol/l respectively, whereas the lactate concentration in control group was increasing. Performance of standard infusion-transfusion therapy for 3 days did not allow to normalize lactate content indicating not only the significance of initial hypoxic damage but also demonstrating the tension of compensatory processes associated with shock upon lack of antioxidant and anti-hypoxic pharmacologic correction.

It is known that developing subclinical inflammation in gastrointestinal bleeding is a part of a stress associated response syndrome caused by hypoxia in the course of hemorrhagic shock progression in patients [7–10, 13, 15].

Systemic inflammatory reaction activity in patients administered with mexicor as part of combined therapy of gastrointestinal bleeding occurred less in comparison to the control group. This was confirmed by dynamics of blood C-reaction protein (CRP) concentra-

выше у пациентов, в интенсивную терапию которых был включен Мексикор. Установленные эффекты, очевидно, связаны со способностью Мексикора значимо улучшать метаболизм кардиомиоцитов в условиях гипоксии. Увеличение синтеза макроэргов и улучшение сократительной функции миокарда на фоне применения Мексикора были выявлены исследователями и ранее как в области интервенционной, так и консервативной кардиологии.

Полноценная коррекция процессов ПОЛ, центральной гемодинамики и системы транспорта кислорода у больных, получавших Мексикор, в условиях геморрагического шока позитивно отразилась на динамике лактатемии (рис. 1). Существенно снизился уровень лактата на фоне инфузии Мексикора на 3-и сутки постгипоксического периода. Через 48 и 72 ч лечения он составлял в среднем 2,6 и 1,7 ммоль/л, соответственно, в то время как в контрольной группе концентрация лактата продолжала нарастать. Применение стандартной инфузионно-трансфузионной терапии в течении 3-х суток не позволило нормализовать содержание лактата, что свидетельствует не только о значимости первичного гипоксического повреждения, но и демонстрирует напряженность компенсаторных процессов, ассоциированных с шоком при отсутствии антиоксидантной и противогипоксической фармакологической коррекции.

Известно, что развивающееся субклиническое воспаление при ЖКК является частью синдрома стрессово-обусловленной реакции, вызванной гипоксией в ходе прогрессирования у больных геморрагического шока [10, 11, 14].

Выраженность системной воспалительной реакции у больных на фоне инфузии Мексикора в составе комбинированной терапии ЖКК проявлялась меньше по сравнению с контрольной группой. Это подтверждается динамикой концентрации С-реактивного белка крови (СРБ). Так, на 3-и сутки интенсивной терапии уровень СРБ достоверно снизился от исходных значений в исследуемой группе на 42,1%, а в контрольной группе на 19,2% и составил $8,1 \pm 0,6$ мг/л и $17,8 \pm 2,1$ мг/л, соответственно. Таким образом, назначение Мексикора, обладающего выраженным антигипоксическим эффектом, в дополнение к базисной терапии ЖКК благоприятно влияет на показатели тканевого метаболизма в условиях гипоксии и, соответственно, степень выраженности системного воспаления.

При поступлении у больных как в основной, так и в контрольной группе не было выявлено значимого повышения активности аминотрансфераз. Однако у пациентов контрольной группы на третьи сутки проведения инфузионно-трансфузионной терапии отмечено достоверное повышение активности аланиновой аминотрансферазы выше исходного уровня ($40,1 \pm 1,03$ ммоль/л, ($p < 0,05$)). При этом в группе пациентов с ЖКК на фоне дополнительного приема Мексикора активность аланиновой аминотрансферазы практически не изменилась, достигнув тем самым к третьим суткам интенсивной терапии статистически значимой, межгрупповой разницы. Таким образом, полученные ре-

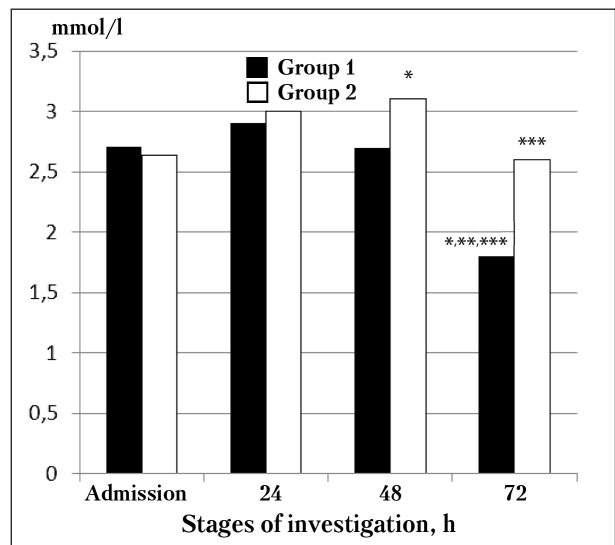


Рис 1. Динамика содержания лактата в сыворотке крови на этапах лечения, (ммоль/л).

Примечание. * – $p < 0,05$ от исходных значений (I этап); ** – $p < 0,05$ от значений предыдущего этапа; *** – $p < 0,05$ между 1-й и 2-й группами. I–IV – этапы лечения.

Fig. 1. Dynamics of lactate content in blood serum during, (mmol/l).

Note. * – $p < 0,05$ of initial value (I phase); ** – $p < 0,05$ of previous phase values; *** – $p < 0,05$ between the 1st and 2nd groups. Stages of investigation – этапы исследования. h – hour (час).

tion. Thus, on the third day of intensive care the CRP level definitely reduced from initial values in the main group by 42.1% and in control group by 19.2% and became equal to 8.1 ± 0.6 mg/l and 17.8 ± 2.1 mg/l, respectively. Therefore, the prescription of mexicor which has prominent anti-hypoxic effect in combination with the standard gastrointestinal bleeding basic therapy was beneficial for decreasing the inflammation intensity.

No significant aminotransferase activity increase was found in both study and control group patients upon admission. However, a reliable increase of alanine aminotransferase activity exceeding the initial level (40.1 ± 1.03 mmol/l ($p < 0.05$)) was noticed in control group patients on the third day of infusion-transfusion therapy. Moreover, alanine aminotransferase activity in patients with gastrointestinal bleeding slightly changed under additional intake of Mexicor and consequently reached statistically significant intergroup difference by the third day of intensive care. Therefore, obtained results demonstrate the therapeutic significance of cytoprotective capability of Mexicor presumably due to its influence on the oxidation and antioxidant processes. This complies with the literature data and plays an important role in arresting cytolysis syndrome associated with LP processes activation in hypoxia caused by hemorrhagic shock as well as reperfusion syndrome [14, 19, 21].

Mexicor tolerance and side effects. The patients tolerated continuous mexicor infusion well. Parenthetical dyspepsia events as moderate nausea and bad taste were found in 9.1% of cases. These adverse events are known and were registered by other researchers. Dyspepsia was expressed moderately and

Guidelines for the practitioner

Таблица 3. Показатели транспорта кислорода на этапах исследования ($M \pm m$)
Table 3. Oxygen transport during study ($M \pm m$)

Stage	Group	VO ₂ , ml/(min·m ²)	DO ₂ , ml/(min·m ²)	CUO ₂ , %
I	Control	200,14±10,12	423,1±23,34	47,3±2,75
	Mexicor	195,5±14,60	431,8±17,81	45,3±3,23
II	Control	201,6±8,09	362,8±20,10	55,6±1,71*,**
	Mexicor	224,0±11,05	385,7±10,79	58,1±2,61*,**
III	Control	202,8±7,53 [#]	371,6±12,80*, [#]	54,6±4,15*, [#]
	Mexicor	239,2±6,21*,**, [#]	492,7±22,50*,**, [#]	48,6±1,59**, [#]
IV	Control	214,6±4,61*, [#]	501,4±19,64*,**, [#]	42,8±2,93
	Mexicor	242,2±8,11*, [#]	631,1±16,11*,**, [#]	38,3±3,75

Примечание. VO₂ – потребление кислорода, ml/(min·m²); DO₂ – доставка кислорода, ml/(min·m²); CUO₂ – коэффициент утилизации кислорода, %.

Note. VO₂ – oxygen consumption, ml/(min·m²); DO₂ – oxygen delivery, ml/(min·m²); CuO₂ – oxygen utilization rate, %.

зультаты могут косвенно свидетельствовать о наличии у Мексикора цитопротекторных свойств, что может быть опосредовано его клинически выраженным влиянием на течение процессов оксидации и антиоксидации. Это соответствует данным литературы, а также играет важную роль в купировании синдрома цитолиза, обусловленного активацией процессов ПОЛ на фоне гипоксии, вызванной геморрагическим шоком а также синдромом реперфузии [14, 19, 21].

Переносимость препарата «Мексикор». Длительная инфузия мексикора хорошо переносилась больными. Диспепсические явления преходящего характера в виде умеренно выраженной тошноты и неприятного вкуса во рту выявлены в 9,1% случаев. Эти нежелательные явления известны и ранее были зарегистрированы другими исследователями. Диспепсия была выражена умеренно и разрешилась спонтанно. Назначения дополнительных препаратов для купирования нежелательных явлений или отмены Мексикора не потребовалось.

При включении в интенсивную терапию больных с ЖКК Мексикора на 34,1% уменьшалась частота развития синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) и сокращалось среднее время пребывания пациентов в ОРИТ на 28,6% (табл. 3).

Таким образом, применение Мексикора у пациентов с ЖКК оправдано ускорением коррекции процессов ПОЛ и смешанной гипоксии, а также положительным изменением таких показателей, как количество осложнений и длительность лечения в ОРИТ.

Выводы

1. Включение Мексикора в комплекс интенсивной терапии у больных с геморрагическим шоком язвенной этиологии способствует быстрой и эффективной коррекции показателей центральной гемодинамики и кислородотранспортной системы.

2. Применение Мексикора на фоне повышения активности процессов ПОЛ у больных с ЖКК сопровождается выраженной антиоксидантной реализацией препарата вследствие увеличения антиокислительного потенциала.

3. Результирующим физиологическим и биохимическим эффектом указанных изменений является

ended spontaneously. There was no need to prescribe any additional medications for arresting adverse events or cancel Mexicor.

Upon Mexicor inclusion into intensive care of patients with gastrointestinal bleeding frequency of multiple-organ-failure syndrome progression decreased by 34.1% and average length of resuscitation and intensive care unit stay reduced by 28.6% (Table 3).

Therefore, the use of Mexicor for treatment of patients with gastrointestinal bleeding was associated with (a) acceleration of correction of both alteration in LP profile and combined hypoxia and (b) decreased numbers of complications and longevity of staying in resuscitation and intensive care unit.

Conclusion

1. Inclusion of Mexicor into intensive care complex in patients with hemorrhagic shock of ulcerative etiology promotes fast and effective correction of central hemodynamics and oxygen transport system indicators.

2. Data demonstrate antioxidant activity of Mexicor in patients with increased activity of LP and gastrointestinal bleeding.

3. Changes demonstrating physiologic and biochemical effect of mexicor result in a fast and stable correction of hyperlactatemia and hyperenzymemia as well as decrease of intensity of systemic inflammatory reaction.

4. Continuous infusion of Mexicor combined with standard intensive care of gastrointestinal bleeding reduces frequency of progression of multiple organ failure syndrome and longevity of staying in resuscitation and intensive care unit.

быстрая и устойчивая коррекция гиперлактат- и гиперферментемии, а также уменьшение выраженности системной воспалительной реакции.

4. Длительная инфузия Мексикора в комплексе интенсивной терапии ЖКК сокращает частоту развития синдрома полиорганной недостаточности и время пребывания пациентов в ОРИТ.

Литература

1. Герасимов Л.В., Саморуков В.Ю., Мороз В.В., Иванова Г.П. Применение эритропоэтина у больных с травмой и кровопотерей. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (5): 11–18.
2. Борисов Д.Б., Марков Б.Б., Мезенцев П.А., Поскотин И.Р., Истомина Н.А. Стимуляция эритропоэза у пациентов с послеоперационной анемией. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (4): 59–63.
3. Марченков Ю.В., Яковлев В.Н., Коржева И.Ю., Алексеев В.Г., Мороз В.В. Алгоритмы диагностики и лечения лёгочных кровотечений. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (2): 45–54.
4. Филатов В.В., Долгих В.Т. Особенности гемодинамики и свёртывающей системы крови у больных, оперированных по поводу кровотечений язвенной болезни. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (3): 30–34.
5. Яковлев А.Ю., Кичин В.В., Никольский В.О., Калентьев Г.В., Рябиков Д.В., Рябикова М.А., Протасов Д.М., Галанина Т.А., Сморкалов А.Ю., Евдокимова О.С. Эффективность применения стерофундина изотонического после острой массивной кровопотери в эксперименте. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (3): 24–29.
6. Гостышев В.К., Евсеев М.А. Гастроуденальные кровотечения язвенной этиологии (патогенез, диагностика, лечение). Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР – Медиа; 2008: 384.
7. Столлман Н., Метц Д.С. Патофизиология и профилактика стрессовых язв у реанимационных больных. *Русский мед. журнал*. 2005; 13 (25): 1668–1674.
8. Cook D.J., Griffith L.E., Walter S.D., Guyatt G.H., Meade M.O., Heyland D.K., Kirby A., Tryba M.; Canadian Critical Care Trials Group. The attributable mortality and length of intensive care unit stay of clinically important gastrointestinal bleeding in critically ill patients. *Crit. Care*. 2001; 5 (6): 368–375. PMID: 11737927
9. Болотских В.И., Тумановский Ю.М., Савина Г.Ю. Центральная гемодинамика при использовании различных методов восстановления объема циркулирующей крови при геморрагическом шоке. *Общая реаниматология*. 2009; 5 (1): 54–57.
10. Поташов Л.В., Савранский В.М., Морозов В.П. Кровоток и свободно-радикальное окисление липидов в слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки при осложненном течении дуоденальной язвы. *Хирургия*. 1996; 5: 40–42. PMID: 9011655
11. Моргунов С.С. Коррекция реамберином тканевой гипоксии и состояние про- и антиоксидантной систем у хирургических больных с гастроуденальным кровотечением. *Вестн. интенс. терапии*. 2006; 3: 58–62.
12. Моргунов С.С. Коррекция реамберином процессов свободнорадикального окисления при гастроуденальных кровотечениях. *Фундаментальные исследования*. 2006; 6: 36–37.
13. Опарин А.Г., Васильев А.А. Перекисное окисление липидов и защитный слизистый барьер при язвенной болезни. *Клин. медицина*. 1990; 68 (10): 80–81. PMID: 2150211
14. Храмых Т.П., Долгих В.Т. Патогенез интоксикации при геморрагической гипотензии (экспериментальное исследование). *Общая реаниматология*. 2008; 4 (5): 36–39.
15. Мальцева Л.А., Усенко Л.В., Мосенцев Н.Ф., Косильников С.О., Волков А.О., Мосенцев Н.Н., Абу Аль Руб Баха'а Эль Дин. Гастроинтестинальная недостаточность, пути диагностики и коррекции. Днепрпетровск: Новая идеология; 2006: 130.
16. Бисенков Л.Л., Глушков С.И., Замытин М.Л., Максимова Т.Н., Гунят Р.Я., Иванченко С.В., Сливин О.А. Применение реамберина для профилактики и лечения гастроуденальных эрозий и язв после операций на лёгких. *Международ. мед. журнал*. 2002; 5: 435–438.
17. Голицев А.П., Давыдов Б.В., Руднев Д.В., Клычкова Е.В., Быкова Н.С., Рябикин В.А., Полушков В.Ю., Николаева Н.Ю., Голицев П.П. Влияние мексикора на окислительный стресс при остром инфаркте миокарда. *Кардиология*. 2005; 45 (7): 21–26. PMID: 16091656
18. Михин В.П., Покровский М.В., Гуреев В.В., Чернова О.А., Алименко Ю.В., Богословская Е.Н. Эффективность отечественного миокардиального цитопротектора и его фармакодинамика при острой ишемии миокарда: клинические результаты и экспериментальные модели. *Рос. кардиол. журнал*. 2011; 2: 37–42.
19. Бояринов Г.А., Усанова А.А., Котлов И.С., Саушев А.С., Комков А.П. Медикаментозная профилактика реперфузионных повреждений при тромболитической терапии инфаркта миокарда. *Общая реаниматология*. 2010; 6 (1): 64–68.
20. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Косивцова М.А. Возможности мексикора при его использовании в составе комбинированной терапии у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2-го типа. *Клин. медицина*. 2013; 91 (5): 59–64. PMID: 24159791
21. Чумаков М.В., Ефремов А.А., Зверева Н.Ю., Дублев А.В., Тимербаев В.Х., Федотова И.Н., Давыдов Б.В., Харитонова Н.И., Маланьин Д.В., Бранд Я.Б. Окислительный стресс и методы коррекции у больных с острыми расстройствами коронарного кровообра-

References

1. Gerasimov L.V., Samorukov V.Yu., Moroz V.V., Ivanova G.P. Primenenie eritropoetina u bolnykh s travmoy i krvopoterey. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Use of erythropoietin in patients with injury and blood loss. *General Reanimatology*]. 2012; 8 (5): 11–18. [In Russ.]
2. Borisov D.B., Markov B.B., Mezentsev P.A., Poskotin I.R., Istomina N.A. Stimulyatsiya eritropoeza u patsientov s posleoperatsionnoi anemiei. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Erythropoiesis stimulation in patients with postoperative anemia. *General Reanimatology*]. 2013; 9 (4): 59–63. [In Russ.]
3. Marchenkov Yu.V., Yakovlev V.N., Korzheva I.Yu., Alekseyev V.G., Moroz V.V. Algoritmy diagnostiki i lecheniya legochnykh krvotечenii. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Algorithms for the diagnosis and treatment of pulmonary hemorrhage. *General Reanimatology*]. 2013; 9 (2): 45–54. [In Russ.]
4. Filatov V.V., Dolgikh V.T. Osobennosti gemodinamiki i svertyvayushchei sistemy krovi u bolnykh, operirovannykh po povodu krvotечenii yzvennoi bolezni. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Hemodynamics and blood coagulation system in patients operated following ulcer disease hemorrhagia. *General Reanimatology*]. 2013; 9 (3): 30–34. [In Russ.]
5. Yakovlev A.Yu., Kichin V.V., Nikolsky V.O., Kalentyev G.V., Ryabikov D.V., Ryabikova M.A., Protasov D.M., Galanina T.A., Smorkalov A.Yu., Evdokimova O.S. Effektivnost primeneniya sterofundina izotonicheskogo posle ostroi massivnoi krvopoteri v eksperimente. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Efficacy of employment of isotonic sterofundin after experimental hemorrhagic shock. *General Reanimatology*]. 2013; 9 (3): 24–29. [In Russ.]
6. Gostishchev V.K., Evseyev M.A. Gastroduodenalnye krvotечeniya yzvennoi etiologii (patogenez, diagnostika, lechenie). Rukovodstvo dlya vrachei. [Bleeding gastroduodenal ulcer: Pathogenesis, diagnosis, treatment. A guide for physicians]. Moscow: GEOTAR – Media; 2008: 384. [In Russ.]
7. Stollman N., Metts D.S. Patofiziologiya i profilaktika stressovykh yavuz u reanimatsionnykh bolnykh. [Pathology and prevention of stress ulcers in intensive care unit patients]. *Russky Meditsinsky Zhurnal*. 2005; 13 (25): 1668–1674. [In Russ.]
8. Cook D.J., Griffith L.E., Walter S.D., Guyatt G.H., Meade M.O., Heyland D.K., Kirby A., Tryba M.; Canadian Critical Care Trials Group. The attributable mortality and length of intensive care unit stay of clinically important gastrointestinal bleeding in critically ill patients. *Crit. Care*. 2001; 5 (6): 368–375. PMID: 11737927
9. Bolotskikh V.I., Tumanovskiy Yu.M., Savina G.Yu. Tsentralnaya gemodinamika pri ispolzovanii razlichnykh metodov vosstanovleniya obyema tsirkuliruyushchei krovi pri gemorragicheskom shoke. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Central hemodynamics in the use of different methods for recovering the circulating blood volume in hemorrhagic shock. *General Reanimatology*]. 2009; 5 (1): 54–57. [In Russ.]
10. Potashov L.V., Savransky V.M., Morozov V.P. Krovotok i svobodno-radikalnoe okislenie lipidov v slizistoi zheludka i dvenadtsatiperstnoi kishki pri oslozhnennom techenii duodenalnoi yazyvy. [Blood flow and free radical oxidation of lipids in gastric and duodenal mucosa in complicated duodenal ulcers]. *Khirurgiya*. 1996; 5: 40–42. PMID: 9011655. [In Russ.]
11. Morgunov S.S. Korrektsiya reamberinom tkanevoi gipoksii i sostoyanie pro- i antioksidantnoi sistem u khirurgicheskikh bolnykh s gastroduodenalnym krvotечeniem. [Reamberin correction of tissue hypoxia and the pro- and antioxidant systems in surgical patients with gastroduodenal bleeding]. *Vestnik Intensionoi Terapii*. 2006; 3: 58–62. [In Russ.]
12. Morgunov S.S. Korrektsiya reamberinom protsessov svobodnoradikalnogo okisleniya pri gastroduodenalnykh krvotечeniyakh. [Reamberin correction of free radical oxidative processes in gastroduodenal bleeding]. *Fundamentalnye Issledovaniya*. 2006; 6: 36–37. [In Russ.]
13. Oparin A.G., Vasilyev A.A. Perekisnoe okislenie lipidov i zashchitnyi slizisty baryer pri yzvennoi bolezni. [Lipid peroxidation and the protective mucosal barrier in peptic ulcer]. *Klinicheskaya Meditsina*. 1990; 68 (10): 80–81. PMID: 2150211. [In Russ.]
14. Khramykh T.P., Dolgikh V.T. Patogenez intoksikatsii pri gemorragicheskoi gipotenzii (eksperimentalnoe issledovanie). *Obshchaya Reanimatologiya*. [Pathogenesis of intoxication in hemorrhagic hypotension (experimental study). *General Reanimatology*]. 2008; 4 (5): 36–39. [In Russ.]
15. Maltseva L.A., Usenko L.V., Mosentsev N.F., Kosulnikov S.O., Volkov A.O., Mosentsev N.N., Abu Al Rub Bakha'a El Din. Gastrointestinalnaya nedostatochnost, puti diagnostiki i korrektsii. [Gastrointestinal failure, methods for diagnosis and correction]. Dnepropetrovsk: Novaya Ideologiya; 2006: 130. [In Russ.]
16. Bisenkov L.L., Glushkov S.I., Zamyatin M.L., Maksimova T.N., Gunyat R.Yu., Ivanchenko S.V., Slicin O.A. Primenenie reamberina dlya profilaktiki i lecheniya gastroduodenalnykh erozii i yavuz posle operatsii na legkikh. [Use of reamberin to prevent and treat gastroduodenal erosions and ulcers after lung surgery]. *Mezhdunarodnyi Meditsinsky Zhurnal*. 2002; 5: 435–438. [In Russ.]

Guidelines for the practitioner

щения в периоперационном периоде прямой реваскуляризации миокарда. *Общая реаниматология*. 2008; 4 (4): 26–31.

Поступила 28.11.2013

ischemicheskoi boleznyu serdtsa i sakharnym diabetom 2-go tipa. [Additional advantages of mexicor used in combined therapy of coronary heart disease and diabetes mellitus of 2nd type]. *Klinicheskaya Meditsina*. 2013; 91 (5): 59–64. PMID: 24159791. [In Russ.]

21. Chumakov M.V., Efremov A.A., Zoereva N.Yu., Dublev A.V., Timerbayev V.Kh., Fedotova I.N., Davydov B.V., Kharitonova N.I., Malanyin D.V., Brand Ya.B. Okislitelny stress i metody korrektsii u bolnykh s ostrymi rasstroistvami koronarnogo krovoobrashcheniya v perioperatsionnom periode pryamoi revaskulyarizatsii miokarda. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Oxidative stress and methods for its correction in patients with acute coronary circulatory disorders during perioperative direct myocardial revascularization. *General Reanimatology*]. 2008; 4 (4): 26–31. [In Russ.]

Submitted 28.11.2013

17. Golikov A.P., Davydov B.V., Rudnev D.V., Klychnikova E.V., Bykova N.S., Ryabinin V.A., Polumiskov V.Yu., Nikolayeva N.Yu., Golikov P.P. Vliyaniye mexikora na okislitelny stress pri ostrom infarkte miokarda. [Effect of mexicor on oxidative stress in acute myocardial infarction]. *Kardiologiya*. 2005; 45 (7): 21–26. PMID: 16091656. [In Russ.]
18. Mikhin V.P., Pokrovsky M.V., Gureyev V.V., Chernova O.A., Alimenko Yu.V., Bogoslovskaya E.N. Effektivnost otechestvennogo miokardialnogo tsitoprotektora i ego farmakodinamika pri ostroi ishemii miokarda: klinicheskie rezultaty i eksperimentalnye modeli. [Efficacy of the Russian myocardial cytoprotector and its pharmacodynamics in acute myocardial ischemia: Clinical results and experimental models]. *Rossiyskiy Kardiologicheskiy Zhurnal*. 2011; 2: 37–42. [In Russ.]
19. Boyarinov G.A., Usanova A.A., Kotlov I.S., Saushev A.S., Komkov A.P. Medikamentoznaya profilaktika reperfuzyonnykh povrezhdenii pri tromboliticheskoj terapii infarkta miokarda. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Drug prevention of reperfusion lesions during thrombolytic therapy for myocardial infarction. *General Reanimatology*]. 2010; 6 (1): 64–68. [In Russ.]
20. Statsenko M.E., Turkina S.V., Kosivtsova M.A. Vozmozhnosti mexikora pri ego ispolzovanii v sostave kombinirovannoi terapii u bolnykh



Курсы Европейского совета по реанимации

Курсы по навыкам оказания помощи при внезапной сердечной смерти проводятся на регулярной основе в НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского РАМН совместно с Российским Национальным советом по реанимации и Европейским советом по реанимации

Контактное лицо – директор курса,
к. м. н. Кузовлев Артем Николаевич
Тел.: 8 (926) 188-76-41

E-mail: artemkuzovlev@gmail.com

www.niiorramn.ru/council/courses.php

Адрес: 107031, Москва, ул. Петровка, дом 25, стр. 2
Сайт НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского
РАМН – www.niiorramn.ru