

# Фармакологическая коррекция феномена no-reflow при инфаркте миокарда

Мамонова Т.Ю.<sup>1</sup>, Марков В.А.<sup>2</sup>, Удут В.В.<sup>1</sup>

## Pharmacological correction of no-reflow phenomenon in myocardial infarction treatment

Matonova T.Yu., Markov V.A., Udut V.V

<sup>1</sup> НИИ фармакологии СО РАМН, г. Томск

<sup>2</sup> НИИ кардиологии СО РАМН, г. Томск

© Мамонова Т.Ю., Марков В.А., Удут В.В.

Представлены результаты исследования влияния карведилола на динамику очага некроза миокарда, а также концентрацию малонового диальдегида у больных острым инфарктом миокарда. Показано, что раннее (до проведения тромболитической терапии) назначение карведилола замедляет формирование очага некроза, а также уменьшает выраженность феномена no-reflow и окислительный стресс.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, карведилол, феномен no-reflow.

This article presents the research findings on the impact of carvedilol on the course of the necrosis myocardium focus and malone dialdegid concentration with patients, afflicted with acute myocardial infarction. The study proves that carvedilol slows down the necrosis focus formation and relieves the intensity of the no-reflow phenomenon as well as the oxydative stress, in case it is administered prior to the trombolytic therapy.

**Key words:** myocardial infarction, carvedilol, no-reflow phenomenon.

УДК 616.127-005.8-08-035.1:615.22

### Введение

Восстановление кровотока в инфарктсвязанной коронарной артерии (ИСКА) при остром инфаркте миокарда (ИМ) оказывает положительное влияние на течение и исход заболевания. Самый частый метод реперфузии – системная ферментная тромболитическая терапия (СФТТ). Однако реперфузия ИСКА, вызывая реперфузионное повреждение миокарда (РПП), может негативно влиять на восстановление его функции. Исходя из этого, одним из резервов лечения и дальнейшего снижения летальности, а также улучшения качества жизни при ИМ могут стать методы, которые даже в минимальной степени способны уменьшить РПП.

Ключевые составляющие патогенеза РПП – активация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), избыточное поступление ионов

кальция внутрь кардиомиоцитов, механическое их повреждение при восстановлении кровотока, активация адренергических рецепторов и др. РПП клинически проявляется аритмиями, развитием «оглушенного» миокарда, ускоренным некрозом кардиомиоцитов в зоне ишемии и последующей реперфузии, а также структурными и функциональными нарушениями микроциркуляции в зоне восстановленного кровотока по крупной ИСКА, которые принято обозначать термином «no-reflow» [1, 4, 6, 7]. Кроме того, отдельные исследователи показали, что феномен no-reflow чаще развивается при СФТТ в отличие от интервенционных эндоваскулярных методов [5].

С учетом патогенеза феномена no-reflow, где наряду с другими механизмами значимая роль отводится микрососудистому спазму и активации ПОЛ, представляется перспективным ис-

пользование для его коррекции вазоактивных препаратов и антиоксидантов.

Цель исследования — изучение влияния обладающего перечисленными свойствами  $\beta$ -,  $\alpha$ 1-блокатора и антиоксиданта карведилола на выраженность феномена *no-reflow* при эффективной СФТТ у больных острым крупноочаговым ИМ.

## Материал и методы

В рандомизированное (методом «конвертов») открытое контролируемое исследование включено 52 больных (38 мужчин и 14 женщин) острым крупноочаговым ИМ, поступивших в первые 6 ч от начала болевого синдрома. Возраст пациентов — от 36 до 84 лет. Диагноз ИМ выставлен на основании критериев ВОЗ. Всем больным проведена СФТТ стрептокиназой, эффективность которой оценивалась по косвенным признакам (снижение монофазного подъема сегмента ST более чем на 50% в течение 180 мин от начала СФТТ, купирование болевого синдрома, развитие реперфузионных аритмий), а у части больных по данным коронарной ангиографии.

Больные основной группы (27 человек) непосредственно перед проведением СФТТ получали 6,25 мг карведилола (препарат «Дилатренд» фирмы Roche, Швейцария) сублингвально (пациенты моложе 60 лет с признаками гиперкинетического синдрома — 12,5 мг) с последующим плановым приемом 2 раза в день и титрованием дозы до 12,5—50 мг/сут. Больные контрольной группы (25 человек) получали традиционную терапию без блокаторов  $\beta$ -адренорецепторов.

Критерии исключения из исследования: ИМ в анамнезе; продолжительность болевого синдрома более 6 ч; кардиогенный шок; синоатриальная и атриовентрикулярная блокада II—III степени; артериальная гипотензия с систолическим артериальным давлением менее 100 мм рт. ст.; синусовая брадикардия менее 50 в минуту; синдром слабости синусового узла; замедление внутрижелудочковой проводимости (QRS > 0,11 с); бронхиальная астма и другие бронхообструктивные заболевания; развитие ИМ без зубца Q;

сохраняющаяся окклюзия ИСКА по данным коронарографии, выполненной не позднее 3 ч после проведения СФТТ, или по косвенным признакам; отсутствие согласия пациента.

Размер очага некроза оценивался по данным электрокардиографии (ЭКГ) (определение QRS-индекса в стандартных 12 отведениях ЭКГ по Selvester code [8]) и динамике уровня общей креатинфосфокиназы (КФК) сыворотки крови. Забор крови из центрального или периферического венозного катетера для определения КФК проводили при поступлении, в течение 1-х сут через 3 ч, 2-х сут — через 4 ч, 3-х сут — через 6 ч. Определяли амплитуду пика КФК и время его наступления, а также площадь под кривой уровня КФК. Выраженность ПОЛ оценивали по динамике концентрации малонового диальдегида (МДА) в плазме крови исходно, через 6 ч после СФТТ, через 24, 48, 72 ч, на 6, 15 и 21-е сут.

По возрасту, полу, локализации ИМ, коронарному стажу, сопутствующим заболеваниям, времени от момента начала симптомов до достижения реперфузии ИСКА группы были сопоставимы (табл. 1).

Таблица 1

Клиническая характеристика исследуемых групп			
Признак	Основная группа	Контрольная группа	P
Возраст, лет	58,7 ± 2,7	60,0 ± 2,3	0,73
Мужской пол, %	66,7	80	0,44
Локализация ИМ:			
передний	13	12	0,61
задний	14	13	0,61
ГБ в анамнезе	17 (63%)	18 (72%)	0,69
Курение	13 (48%)	15 (68%)	0,16
Ожирение I степени	4 (15%)	6 (27%)	0,51
Коронарный стаж:			
менее 1 года	11 (40,7%)	11 (44%)	0,52
1—5 лет	9 (33,3%)	9 (36,0%)	0,54
более 5 лет	7 (25,9%)	5 (20,0%)	0,43
Исходный QRS-индекс, %	11,67 ± 2,27	11,42 ± 2,89	0,79
Количество КА со стенозом не менее 50%	2,0 ± 0,4	1,6 ± 0,2	0,42
Степень резидуального стеноза ИСКА, %	79,3 ± 2,8	64,3 ± 9,3	0,15
Время от начала симптомов до			

РП ИСКА, мин | 273,4 ± 20,9      280,2 ± 19,3      0,97

Примечание. Здесь и в табл. 2–4:  $p$  – уровень значимости межгрупповых различий.

Результаты обработаны в программе Statistica 6.0 for Windows [2]. Количественные показатели представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – среднее значение,  $m$  – стандартная ошибка среднего. Для оценки достоверности различий между группами использован  $U$ -критерий Манна–Уитни, а между значениями показателя в динамике в пределах одной группы – критерий Вилкоксона. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ . Для определения сопряженностей параметров вычисляли коэффициент корреляций Спирмена  $r$ , который считали достоверным при  $p < 0,05$  [3].

## Результаты и обсуждение

При оценке размера очага некроза по QRS-индексу выявлен статистически значимый прирост его площади в обеих группах ко 2-му ч после СФТТ ( $p < 0,001$ ). Максимум площади некроза по QRS-индексу определился в контроле лишь к концу 2-й нед наблюдения. В основной группе динамика площади некроза несколько отличалась. Статистически значимый прирост площади некроза в основной группе отмечен к концу 1-го ч после СФТТ ( $p < 0,05$ ), а максимум – уже к концу 1-х сут. Начиная же с 1-й нед от СФТТ размер площади некроза не изменялся вплоть до окончания мониторинга. Статистически значимых различий площади некроза между сравниваемыми группами на этапах наблюдения не выявлено (табл. 2).

При определении некротического повреждения миокарда по результатам изучения уровня активности КФК исходно в обеих группах получены идентичные данные (табл. 3). По ходу

мониторинга уровней концентрации КФК выявлены выраженные различия ее динамики в основной и контрольной группах. Так, по сравнению с контролем отмечено более раннее достижение пика концентрации КФК в основной группе ( $p = 0,022$ ) и более ранняя нормализация уровня ферментемии – к 60–66-му ч наблюдения. Следует подчеркнуть, что именно с 60-го ч наблюдения выявляется статистически значимое превышение уровня КФК в контроле по отношению к основной группе ( $p = 0,045$ ). Обращают на себя внимание результаты оценки площади под кривой концентрации КФК: зарегистрирована статистически значимо меньшая ее величина у больных основной группы ( $p = 0,035$ ). Выявленные различия в динамике концентраций КФК и QRS-индекса могут свидетельствовать в пользу более раннего купирования патологического процесса *in situ*.

Таблица 2

Площадь очага некроза (%), оцениваемого по QRS-индексу, в сравниваемых группах ( $M \pm m$ ) на этапах исследования

Срок	Основная группа	Контрольная группа	$p$
При поступлении	11,67 ± 2,27	11,42 ± 2,89	0,79
Через 1 ч после СФТТ	14,06 ± 2,74*	13,82 ± 4,01	0,95
Через 2 ч после СФТТ	16,09 ± 3,30**	17,73 ± 4,24**	0,59
Через 3 ч после СФТТ	16,08 ± 2,92	17,68 ± 3,42	0,65
1 сут	16,46 ± 2,76	18,24 ± 2,18	0,41
2 сут	16,02 ± 2,92	19,02 ± 2,18	0,17
3 сут	14,85 ± 2,62	17,29 ± 2,00	0,30
1 нед	16,48 ± 2,54	20,98 ± 3,11	0,32
2 нед	16,42 ± 3,10	21,32 ± 3,11	0,21
3 нед	14,71 ± 2,52	20,15 ± 2,32	0,10
4 нед	15,69 ± 2,97	20,15 ± 2,33	0,16

Примечание. \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,001$  по сравнению с исходными показателями.

Таблица 3

Уровень концентрации КФК (Е/л) в сравниваемых группах на этапах наблюдения ( $M \pm m$ )

Срок измерения КФК от момента проведения СФТТ	Основная группа	Контрольная группа	$p$
Исходно	245,52 ± 75,69	270,20 ± 58,67	0,27
3 ч	445,95 ± 198,80	373,78 ± 75,31	0,62
6 ч	1 224,20 ± 379,99	974,36 ± 182,73	0,71
9 ч	1 998,18 ± 395,59	1 573,88 ± 305,85	0,80
12 ч	2 304,21 ± 425,39	2 283,66 ± 440,85	0,95
15 ч	2 309,44 ± 443,71	2 693,89 ± 516,43	0,67

18 ч	2 210,06 ± 395,66	2 364,75 ± 660,74	0,86
21 ч	1 850,56 ± 328,95	2 606,38 ± 609,68	0,45
24 ч	1 662,29 ± 309,72	2 308,11 ± 519,93	0,36
28 ч	1 580,85 ± 337,41	2 224,38 ± 556,27	0,59
32 ч	1 135,99 ± 220,78	1 885,39 ± 495,26	0,31
36 ч	915,76 ± 202,81	1 576,94 ± 377,11	0,10
40 ч	767,30 ± 174,25	1 070,52 ± 237,06	0,14
44 ч	695,10 ± 175,75	835,78 ± 134,77	0,17
48 ч	549,84 ± 103,15	926,81 ± 264,46	0,27
54 ч	464,92 ± 115,08	662,63 ± 106,96	0,06
60 ч	329,59 ± 82,49	538,21 ± 68,23	0,045
66 ч	228,46 ± 46,68	655,14 ± 190,25	0,003
72 ч	264,41 ± 62,69	411,14 ± 84,39	0,042
Площадь под кривой концентрации КФК, Е · ч/л	72 515,69 ± 13 177,90	98 694,30 ± 12 334,25	0,035
Время пиковой концентрации КФК, ч	13,20 ± 1,10	16,02 ± 1,24	0,022

Для подтверждения обозначенного предположения и оценки взаимосвязи биохимических (ферментативных) проявлений поражения тканей миокарда и его электрофизиологических характеристик выполнен корреляционный анализ активности КФК и величин QRS-индекса, который продемонстрировал высокую степень их сопряженности в основной группе. В этой группе тесная корреляционная связь оцениваемых параметров проявляется с 6 ч от проведения СФТТ и сохраняется весь период мониторинга уровня фермента, при этом минимальный коэффициент непараметрической корреляции  $r$  составил 0,48 ( $p = 0,039$ ), а максимальный — 0,82 ( $p = 0,001$ ). Время достижения пика КФК положительно коррелировало с величиной QRS-индекса ( $r = 0,49$ ;  $p = 0,029$ ). Корреляционный анализ площади под кривой КФК с QRS-индексом свидетельствует в пользу тесной взаимозависимости параметров в 1-е ( $r = 0,57$ ;  $p = 0,010$ ), 2-е ( $r = 0,69$ ;  $p = 0,001$ ) и 3-и ( $r = 0,7$ ;  $p = 0,001$ ) сутки. Таким образом, активность КФК в периферической крови была сопряжена с размерами очага некроза по QRS-индексу.

У пациентов контрольной группы эти зависимости были не столь очевидны. Выявлена положительная корреляция величины QRS-индекса через 3 ч от СФТТ и КФК через 12 ч ( $r = 0,99$ ;  $p < 0,001$ ), 15 ч ( $r = 0,68$ ;  $p = 0,042$ ) и 44 ч ( $r = 0,93$ ;  $p = 0,008$ ) от СФТТ. В более поздние сроки наблюдения происходила инверсия корреляционной связи на отрицательную (к 3-м сут  $r = -0,93$  при  $p = 0,003$ ). Кроме того, в контроле статистически значимые корреляции на этапах наблюдения между анализируемыми

параметрами составили лишь 11% от таковых, выявленных в основной группе. Столь выраженные различия в числе и качестве зарегистрированных сопряженностей по сравниваемым группам свидетельствуют в пользу прогрессирующего нарастающего нарушения элиминации КФК из оцениваемого по QRS-индексом очага повреждения миокарда в контрольной группе. Результаты мониторинга уровней КФК и величин QRS-индекса по соответствию направленностей их динамики в ходе терапии (табл. 2 и 3) и корреляционный анализ лишь в основной группе демонстрируют физиологически оптимальные и объяснимые процессы купирования патологического очага в ходе терапии. Зарегистрированные зависимости доказывают то, что вымывание фермента в периферический кровоток после СФТТ с кардиопротекцией карведилолом происходит более плавно и полно, т.е. выраженность реперфузионной блокады микроциркуляции (феномена *no-reflow*) уменьшается.

Присутствие оксидантного стресса при рассматриваемом заболевании не вызывает сомнения и определяется совокупностью нарушений тканевого питания ишемизированного очага *in situ*, реперфузионного повреждения и общих организменных реакций на вызванные ИМ нарушения центральной гемодинамики. В табл. 4 приведена динамика концентрации МДА в сравниваемых группах на этапах лечения. При исходно сопоставимом в группах уровне МДА начиная с 6-го ч наблюдения в основной группе концентрация МДА сыворотки крови статистически

значимо уступала контролю ( $p = 0,043$ ). Различия сохранялись на всех этапах мониторинга вплоть до 21-х сут, что демонстрирует специфические антиоксидантные эффекты комплексной терапии в случае применения карведилола.

Таблица 4

Динамика концентрации малонового диальдегида (мкмоль/л) в сыворотке крови у пациентов сравниваемых групп на этапах наблюдения ( $M \pm m$ )

Срок измерения МДА от момента проведения СФТТ	Основная группа	Контрольная группа	$p$
Исходно	13,74 $\pm$ 2,80	16,35 $\pm$ 4,56	0,10
6 ч	15,52 $\pm$ 2,39	23,45 $\pm$ 3,85	0,043
24 ч	21,23 $\pm$ 2,83	27,10 $\pm$ 2,59	0,038
48 ч	23,77 $\pm$ 1,27	28,54 $\pm$ 3,60	0,045
72 ч	13,57 $\pm$ 2,90	30,95 $\pm$ 3,32	0,026
6 сут	20,69 $\pm$ 3,73	29,80 $\pm$ 2,31	0,035
15 сут	15,05 $\pm$ 2,67	29,95 $\pm$ 2,13	0,015
21 сут	20,50 $\pm$ 2,19	28,89 $\pm$ 2,03	0,025

## Заключение

Таким образом, адъювантное применение карведилола в комплексной терапии ИМ при эффективной СФТТ замедляет формирование очага некроза миокарда, что может быть связано с его  $\beta$ -адреноблокирующими эффектами, оптимизацией микроциркуляции в зоне ишемии-

реперфузии и антиоксидантной активностью препарата. Полученные данные также свидетельствуют в пользу того, что карведилол уменьшает выраженность реперфузионной блокады микроциркуляции (феномена no-reflow).

## Литература

1. Бобров В.А., Симорот В.Н. Реперфузионные аритмии: механизмы развития, пути коррекции // Тер. архив. 1993. Т. 65. № 9. С. 56–62.
2. Боровиков В.П., Боровиков И.П. Статистический анализ и обработка данных в среде Windows. М.: Филинь, 1997. 608 с.
3. Гланц С. Медико-биологическая статистика: Пер. с англ. / Под ред. Н.Е. Бузикашвили, Д.В. Самойлова. М.: Практика, 1999. 459 с.
4. Пархоменко А.Н. Феномен невосстановленного кровотока у больных с острым коронарным синдромом и возможные пути улучшения тканевой перфузии // Укр. кард. журнал. 2007. № 5. Режим доступа: [http://www.rql.kiev.ua/cardio\\_j/2007/5/parkhomenko\\_svo\\_bodnyj](http://www.rql.kiev.ua/cardio_j/2007/5/parkhomenko_svo_bodnyj), [http://www.rql.kiev.ua/cardio\\_j/fr\\_i\\_all.htm](http://www.rql.kiev.ua/cardio_j/fr_i_all.htm), свободный.
5. Galiutano L., Lombardo A., Maseri A. et al. Temporal evolution and functional outcome of no reflow: sustained and spontaneously reversible patterns following successful coronary recanalisation // Heart. 2003. V. 89. P. 731–737.
6. Gressin V., Louvard Y., Pezzano M. et al. Holter recording of ventricular arrhythmias during intravenous thrombolysis for acute myocardial infarction // Am. J. Cardiology. 1992. V. 69. № 3. P. 152–159.
7. Sadanahan S., Hochman J.S. Early reperfusion, late reperfusion, and open artery hypothesis: an overview // Progress in Cardiovascular Diseases. 2000. V. 42. № 6. P. 397–404.
8. Wagner G.S., Freye C.J., Palmeri S.T. et al. Evaluation of a QRS scoring system for estimating myocardial infarct size. I. Specificity and observer agreement // Circulation. 1982. V. 65. P. 342–347.

Поступила в редакцию 17.03.2009 г.

Утверждена к печати 25.03.2009 г.

## Сведения об авторах

**Т.Ю. Мамонова** – научный сотрудник лаборатории клинической физиологии и фармакологии НИИ фармакологии СО РАМН (г. Томск).

**В.А. Марков** – д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения неотложной кардиологии НИИ кардиологии СО РАМН (г. Томск).

**В.В. Удут** – д-р мед. наук, профессор, руководитель лаборатории клинической физиологии и фармакологии НИИ фармакологии СО РАМН (г. Томск).

## Для корреспонденции

**Мамонова Татьяна Юрьевна**, тел. +7-913-824-1662, факс (382-2) 41-88-93, e-mail: tm251@yandex.ru

### Уважаемые рекламодатели!

На страницах журнала можно разместить рекламу о медицинских и оздоровительных организациях и учреждениях, информацию о новых лекарственных препаратах, изделиях медицинской техники, продуктах здорового питания. Приглашаем вас разместить информацию о деятельности вашего учреждения на страницах журнала в виде научной статьи, доклада или в форме рекламы.

#### Тарифы на размещение рекламного материала

Площадь на полосе	Черно-белая печать, руб.	Полноцветная печать, руб.
1/1 210 × 280 мм (А4)	4000	10000
1/2	2500	7500
1/4	1500	5000
1/8	1000	2500
1/16	800	1000
Текстовая реклама	50 руб. за 1 кв. см	

Скидки: 2 публикации – 5%, 4 публикации – 10%, 6 публикаций – 15%