

ПРОНАТРИЙУРЕТИЧЕСКИЙ ПЕПТИД КАК РАННИЙ ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ МАРКЕР ИСХОДА ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА И ЕГО ВЗАИМОСВЯЗЬ С УРОВНЕМ ЛИПОПЕРОКСИДОВ КРОВИ И СОКРАТИТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

© Михин В.П., Алименко Ю.Н.

Кафедра внутренних болезней № 2 Курского государственного медицинского университета, Курск
E-mail: mikhinvp@yandex.ru

Проведено открытое рандомизированное исследование 120 больных (45-60 лет) с острым коронарным синдромом (ОКС) без сердечной недостаточности в анамнезе, разделенных на 3 группы: с подъемом ST, без подъема ST (ОКС ST, бп ST), ОКС ST с исходом в Q инфаркт (Q). В 1, 5, 20 дни от начала ОКС проведена оценка содержания в крови пронарийуретического пептида (NT-proBNP), МВ фракции миоглобина, тропонина, а также состояния систоло-диастолической функции левого желудочка с определением параметров трансмитрального потока методом доплер-кардиографии. В каждой из групп выделялись 2 подгруппы: контрольная, где пациенты получали традиционное для ОКС лечение без ангиопластики, и основная, где традиционное лечение дополнялось применением кардиоцитопротектора мексикор (400 мг/сут). Установлено, что уровень NT-proBNP служит прогностическим маркером исхода ОКС и коррелирует с содержанием пероксидов крови. Максимальный уровень (более 900 пг/мл) характерен при ОКС ST(Q), умеренное повышение (300-900 пг/мл) при ОКС ST, незначительное превышение нормы – при ОКС бпST. Включение мексикора в терапию ОКС ускорило восстановление систоло-диастолической функции ЛЖ, уменьшало уровень NT-proBNP и проявления окислительного стресса во всех подгруппах.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, пронарийуретический пептид (NT-proBNP), кардиоцитопротекторы, липопероксиды, мексикор.

NT-proBNP AS AN EARLY PROGNOSTIC MARKER OF THE ACUTE CORONARY SYNDROME OUTCOME AND ITS INTERRELATION WITH THE BLOOD LIPOPEROXIDE LEVEL AND THE CONTRACTILE FUNCTION OF THE LEFT VENTRICLE

Mikhin V.P., Alimenko Yu.N.

Department of Internal Medicine № 2 of Kursk State Medical University, Kursk

The open randomized study was performed on the 120 patients (45-60 years old) with acute coronary syndrome (ACS) without heart failure in history, the patients being selected into 3 groups: with ST-elevation (ACS ST), without ST elevation (ACS without ST), ST elevation with Q (ST Q) outcome in the Q myocardial infarction. The level of NT-proBNP in the blood, Myoglobine MB, Troponin T and intracardial hemodynamic transmitral parameters were tested by a Doppler ultrasound on the 1st, 5th, and 20th days of the study. Each group was divided into 2 subgroups – the main one and the controls. All patients had the standard therapy for ACS without angioplasty, but the patients of the main group were taken a cardioprotector Mexicor (400 mg/day). It has been established, that the level of NT-proBNP serves as a prognostic marker of the clinical outcome of the ASC and correlates with a lipoperoxide level, the values of the 1st day being the highest (more 900 PG/ml) in ACS ST(Q), the moderate (300-900 mg/ml) in ACS ST, and the least – in ACS without ST. The inclusion of Mexicor in the therapy of ACS accelerated the recovery of systolic-diastolic left ventricle function, and reduced the levels of NT-proBNP as well as the manifestations of lipoperoxide stress in each subgroup.

Keywords: acute coronary syndrome, NT-proBNP, cardiocytprotection, lipoperoxides, Mexicor

Современная диагностика инфаркта миокарда, включающая наряду с ЭКГ определение маркеров некроза МВ фракцию креатинфосфокиназы (КФК МВ, тропонина (Т либо I), эхокардиографическую оценку сегментарной сократимости желудочка, позволяет в ранние сроки диагностировать состоявшийся инфаркт. Однако прогноз исхода острого коронарного синдрома (ОКС) в первые часы его развития (Q- или не Q-инфаркт, прогрессирующая стенокардия), когда имеет место глубокая ишемия миокарда и инфаркт еще не состоялся, до настоящего времени остается крайне сложной задачей, так как в этот период лишь в случае имеющегося некроза следует ожидать увеличение КФК МВ [18], а в первые часы

глубокой ишемии уровень маркеров некроза не будет значимым. В то же время, учитывая, что глубокая ишемия миокарда сопровождается снижением его сократительной активности и формированием диастолической дисфункции левого желудочка [2, 3, 14], следует ожидать значительное усиление генерации миокардом пронарийуретического пептида NT-proBNP [19, 22, 16, 24]. Ранее считалось, что генерация пронарийуретического пептида (NT-proBNP) возрастает лишь при формировании хронической сердечной недостаточности [12, 13], однако последние публикации описывают способность предсердий к экспрессии NT-proBNP в ответ на их острую перегрузку, растяжение [21, 17, 15, 23,

20], повышение внутрипредсердного давления [4, 14], которые сопровождают глубокую ишемию миокарда с последующим некрозом при ОКС. В этой связи представляется целесообразным оценить изменения концентрации в крови NT-proBNP в первые часы ОКС и установить его взаимосвязи с другими параметрами, в частности, степенью активации свободнорадикальных процессов, отражающих нарушения метаболических процессов [7], а также сократительной активности миокарда в зоне ишемии в последующий период.

Цель работы – определить возможность использования определения концентрации NT-proBNP в ранние сроки ОКС как прогностического маркера исхода болезни и оценить взаимосвязь уровня NT-proBNP с параметрами окислительного стресса и показателями систоло-диастолической функции левого желудочка у таких больных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено открытое рандомизированное (критерии рандомизации – пол, возраст, тип ОКС) исследование 120 больных ($52,3 \pm 2,7$ года; 45-60 лет, 100 мужчин и 20 женщин в период менопаузы) ОКС, не имеющих в анамнезе клинических проявлений хронической сердечной недостаточности, которые были разделены на 3 группы по 40 человек: I - с подъёмом сегмента ST (ОКС ST (Q)) и последующим исходом в Q-инфаркт миокарда, II - с подъёмом сегмента ST (ОКС ST) и исходом в не Q-инфаркт миокарда, III – без подъёма сегмента ST (ОКС бпST), где ОКС разрешился прогрессирующей стенокардией. Критерии включения – наличие ОКС в первые 4-6 часов, информированное согласие, отсутствие ангиопластики в первые сутки болезни. Из исследования исключались пациенты с кардиогенным шоком, значимыми нарушениями ритма и проводимости, артериальной гипертонией III степени, клапанными и врожденными пороками сердца, нарушением функции органов дыхания, мочевого выделения, пищеварения, ожирением II степени и более, сахарным диабетом, нарушением мозгового кровообращения. Пациенты I, II, III групп были разделены на две подгруппы (по 20 человек) – основную и контрольную. Больные всех групп и подгрупп получали традиционную терапию ОКС: изосорбид-мононитрат 40-60 мг/сут, метопролол 100-150 мг/сут, низкомолекулярный гепарин либо фраксипарин, ацетилсалициловую кислоту, при показаниях в первые сутки морфин для купирования болевого синдрома. В каждой основной подгруппе лечение дополнялось кардиоцитопро-

тектором Мексикор (400 мг/сут) – в течение 10 дней парентерально, в последующие 2 недели – перорально 300 мг/сут.

В 1, 5 и 20 сутки в крови оценивали концентрацию NT-proBNP [18], в 1 и 2 сутки - ТнТ и КФК МВ (Roche Cardiac reader). В 1, 7, 14, 22-24 сутки методом доплерэхографии оценивали систоло-диастолическую функцию ЛЖ (5 МГц, «SONOS-500», Hewlett Packard) [6, 8] с расчетом параметров трансмитрального потока: раннего и позднего диастолического наполнения - пик E, A, E/A, времени замедления и ускорения раннего и позднего диастолического наполнения соответственно, DTe,DTa, ATe, ATa, время изоволемиического расслабления – IVRT и сокращения ЛЖ - IVCT, фракцию выброса (ФВ) и ударный индекс - УИ ЛЖ, конечный диастолический объем (КДО) и диастолическое давление (КДД) в полости ЛЖ (по Th.Stock) [9].

Состояние процессов свободнорадикального окисления оценивалось по уровню в крови продуктов деградации липопероксидов – первичных (диеновые конъюгаты – ДК) и вторичных (малоновый диальдегид – МДА) продуктов перекисного окисления липидов крови на спектрофотометре СФ-46, соответственно, при 233 нм после предварительной экстракции ДК гептан-изопропаноловой смесью [5] и при 532 нм по содержанию ТБК-активных продуктов (реактивы «Агат-Мед», Россия). Определение ДК и МДА проводилось в 1, 3, 7, 14, 22-24 сут с момента развития ОКС.

Статистический анализ производили с использованием Statistica 6.0, результаты представлены в виде средних значений и среднеквадратичных отклонений (M и m), с расчетом критериев Стьюдента и коэффициента корреляции (R+r).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При оценке исходного уровня NT-proBNP в крови больных ОКС установлено, что в группе ОКС ST(Q) зарегистрирован высокий уровень NT-proBNP, который был выше 900 пг/мл, у больных ОКС ST значение уровня NT-proBNP находилось в пределах 350-900 пг/мл, а у больных ОКС бп ST он был ниже 300 пг/мл (табл.1). У включенных в исследование больных при анализе содержания маркеров некроза кардиомиоцитов выявлено их повышенное содержание там, где в дальнейшем был зафиксирован Q-инфаркт и не Q-инфаркт миокарда.

Исходно во всех группах больных (контрольных, основных) выявлено повышенное содержа-

Таблица 1

Концентрация уровня NT-проBNP, ТнТ, КФК-МВ в крови у больных в первые сутки ОКС (M±m)

Показатель	Подгруппа	Группа		
		ОКС ST(Q)	ОКС ST	ОКС бп ST
NT-проBNP пг/мл	Контроль	1078,4±56,2	418,4±17,4	238,5±18,1
	Основная	1217,8±62,1	406,6±19,4	249,1±12,3
ТнТ пг/мл	Контроль	1,12,7±0,04	0,61,3±0,04	0,054±0,0004
	Основная	1,24±0,04	0,69±0,05	0,041±0,005
КФК-МВ Ед акт./л	Контроль	151,8±7,2	64,5±3,8	19,7±1,42
	Основная	163,4±6,4	59,7±3,2	22,3±1,5

Таблица 2

Содержание ДК и МДА в крови больных ОКС на фоне лечения Мексикором (M±m)

Группы больных	Показа- тель	Подгруппа	Срок наблюдения				
			1 сут	3 сут	7 сут	14 сут	22-24 сут
ОКСST (Q)	ДК нмоль/л	Контроль	28,6±0,7	48,7±0,9*	37,4±0,8*	22,6±0,7*	15,9±0,5*
		Мексикор	30,4±0,8	34,1±1,2*	22,8±0,7*	14,3±0,4*	11,7±0,4*
	МДА нмоль/л	Контроль	28,7±0,7	49,1±1,4*	35,8±0,8*	21,4±0,5*	14,3±0,3*
		Мексикор	29,4±0,9	30,4±1,2*	20,7±0,8*	15,1±0,5*	10,3±0,3*
ОКСST	ДК нмоль/л	Контроль	27,4±0,3	41,4±0,8	33,8±0,7*	21,9±0,5*	11,9±0,2*
		Мексикор	28,9±0,7	32,1±0,7*	21,6±0,6*	15,1±0,3*	10,1±0,2*
	МДА нмоль/л	Контроль	26,1±0,5	38,2±0,8*	31,1±0,7*	19,4±0,4*	10,3±0,2*
		Мексикор	26,9±0,5	30,6±0,7*	20,4±0,4*	13,2±0,2*	9,1±0,2*
ОКСбпS Т	ДК нмоль/л	Контроль	19,7±0,7	28,1±0,7*	18,4±0,5	13,7±0,2*	11,9±0,3*
		Мексикор	21,4±0,8	25,4±0,3*	14,1±0,4*	11,0±0,4*	9,7±0,2*
	МДА нмоль/л	Контроль	17,4±0,6	22,8±0,5*	19,7±0,3	14,8±0,5*	13,6±0,4*
		Мексикор	19,3±0,5	22,1±0,6	15,1±0,3*	11,8±0,4*	10,3±0,3*

Примечание: * p<0,05 при сравнении с исходным значением.

ние в крови продуктов деградации липопероксидов. При этом в группе ОКС ST(Q) уровень липопероксидов в крови был наибольший, в группе ОКС ST – несколько меньший, в группе ОКСбпST – наименьший, хотя он и превышал в 2 и более раза физиологический уровень (табл. 2-4).

При оценке динамики содержания продуктов деградации липопероксидов в крови больных ОКС установлено, что наибольший уровень ДК и МДА отмечался к 3 сут с момента развития ОКС, в дальнейшем их концентрации снижались. Включение Мексикора в комплексную терапию уменьшало прирост липопероксидов к 3 сут и ускоряло их снижение в последующие сроки.

Так у больных ОКС ST(Q) при лечении Мексикором к 3-м сут концентрация ПОЛ увеличивалась, но незначительно: уровень ДК возрос лишь на 12,1%, а МДА практически не изменился, в то время как в контрольной подгруппе концентрация ДК увеличилась на 70,2%, МДА - на 71,1% (p<0,05, табл. 2, рис. 1). К 7-м сут уровень продуктов ПОЛ в контрольной подгруппе оставался высоким, а в основной подгруппе концентрация ДК снижалась на 25%, МДА - на 29,5%. К 22-

24 сут уровень ДК сократился от исходного на 61,5%, МДА - на 64,9% в отличие от контрольной подгруппы, где концентрация ДК уменьшилась лишь на 44,4%, МДА - на 50,1% (различия между группами достоверны, p<0,05, табл. 2, рис. 1).

У больных ОКС ST в контрольной подгруппе к 3-м сут уровень ДК увеличился на 51%, МДА - на 46,3%. В основной подгруппе, где терапия была дополнена Мексикором, изменения были менее значительны: к 3-м сут ДК возросло лишь на 11%, МДА - на 13,7%. К 7 сут в основной подгруппе концентрация ДК уменьшалась на 25,2%, МДА - на 24,1%, в контрольной уровень продуктов ПОЛ оставался высоким. К 22-24 сут в основной подгруппе концентрация ДК была на 65% ниже исходного, МДА - на 66,1%, в контрольной подгруппе уровень ДК сократился на 56,5%, МДА - на 60,5%. Различия между подгруппами достоверны до 14 сут. (p<0,05; табл. 2, рис. 1).

У больных ОКСбпST динамика уровня липопероксидов в крови носила сходный характер, хотя численное значение концентрации ДК и МДА были ниже. В подгруппе сравнения только к 20 сут концентрация ДК уменьшилась на 39,5%,

МДА – на 21,8%, на фоне кардиопротективной терапии уровень ДК и МДА в эти сроки снижался более значительно - на 54,6% и 46,6% соответственно ($p < 0,05$; табл. 2).

Таким образом, приведенные данные доказывают антиоксидантные свойства цитопротектора Мексикора, позволяющие защитить кардиомиоциты от повреждения свободными радикалами, образующимися в миокарде в зонах ишемии, особенно в период реперфузии [7].

При оценке исходных параметров диастолической функции ЛЖ у всех больных ОКС как в основной, так и в контрольной подгруппах выявлен I тип ДД, что подтверждалось наличием $E/A < 1$, увеличением значения IVRT и величины DTE, а также в повышении уровня КДД. У больных с ОКС ST(Q) изменение параметров было более выражено (табл. 3-5), что сочеталось низкой ФВ и УИ ЛЖ.

При оценке внутрисердечной гемодинамики у больных ОКС ST(Q) на фоне терапии Мексикором прирост V_e наблюдался с 7 сут на 15%, к 14 сут – на 22%, к 22-24 сут – на 35% ($p < 0,05$). В контрольной подгруппе был меньший прирост V_e лишь на 14 сут (12,2%), к 22 сут – на 17%. Значение V_a в 1 сут выше нормы в обеих подгруппах. В основной подгруппе снижение V_a отмечено к 7 сут – на 9%, уменьшение V_a в контрольной подгруппе наступило позднее, к 14 сут – на 12%, в то время как в основной подгруппе к 14-м сут значение V_a снизилось на 25%. К 22 сут V_a сократилась на 28% в основной и лишь на 15% в контрольной подгруппах. К 7 сут отмечено увеличение V_e/V_a в основной подгруппе на 24%, а в контрольной лишь на 9,3%. К 14 и 22 сут увеличение

в контрольной и основной подгруппах составило 26%, 61% и 85,4%, 37,5% соответственно. Величина DTe к 7 сут возрастала на 17,5% в основной подгруппе, в контрольной – на 22,8%, к 14 сут на 22% и 33,9%, к 22 сут – на 12% и 36,8% соответственно ($p < 0,05$, табл. 3), что свидетельствует о способности Мексикора уменьшать проявления диастолической дисфункции левого желудочка. В основной подгруппе прирост АТа к 7 сут составлял 5,5%, к 14 сут 18,5%, к 22 сут – 15,5%, в отличие от контрольной подгруппы, где прирост к 7 сут составлял 10,7%, к 14 сут 27,3%, к 22 сут – 32,1%. Значение DТа возрастало в основной подгруппе к 22 сут на 9%, в контрольной – на 33% ($p < 0,05$, табл. 3).

Изменения параметров трансмитрального потока на фоне терапии Мексикором сопровождались уменьшением IVRT, которое существенно превышало норму в первые сутки болезни в обеих подгруппах. К 7 сут его значение в обеих подгруппах не изменилось, к 14 сут снизилось на 10,2% в основной и 5,3% в контрольной, к 22 сут – на 12,1% в основной и на 9,8% в контрольной подгруппах ($p < 0,05$, табл. 3). Фракция выброса ЛЖ увеличилась на 13% к 7 сут в основной подгруппе и только на 6,2% в контрольной, к 14 сут – на 37% и 22%, соответственно, к 22 сут на 51% в основной и на 34% в контрольной подгруппе ($p < 0,05$). Наблюдалось увеличение КДО в основной подгруппе на 6%, на 8,4%, на 13% соответственно к 7, 14 и 22 сут терапии, также снижение КДД, которое к концу третьей недели терапии Мексикором, сократилось на 25,3%, в контрольной подгруппе на 20,2% ($p < 0,05$, табл. 3).

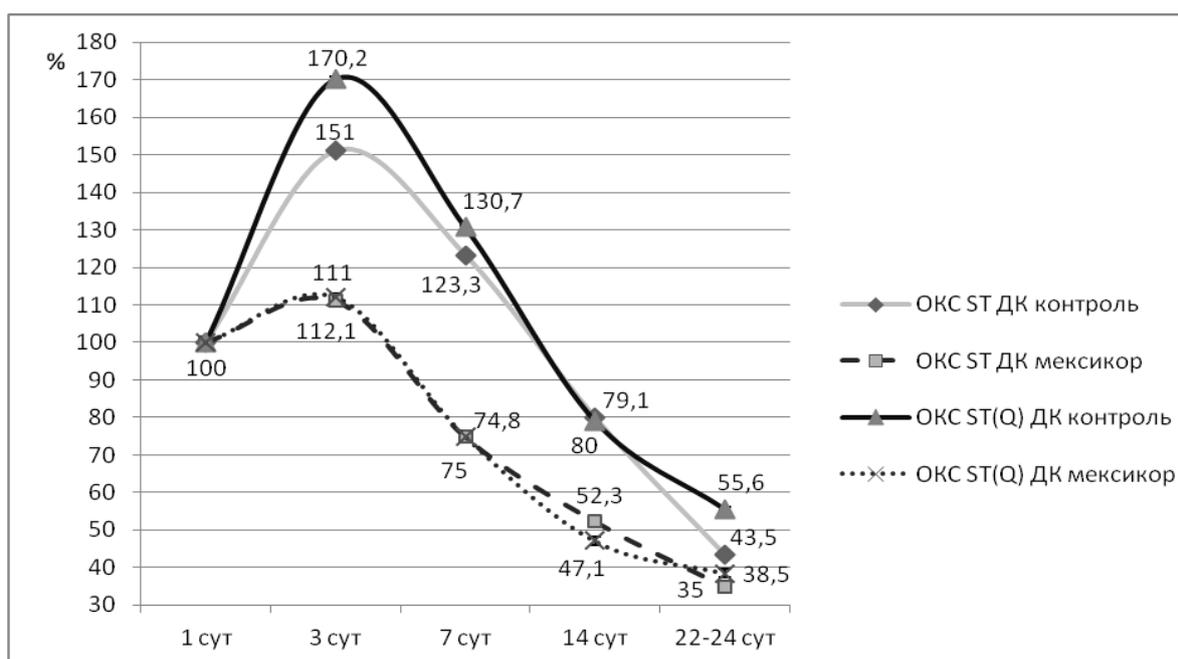


Рис. 1. Динамика изменения ДК в крови у больных ОКС ST и ОКС ST(Q).

Состояние показателей систолической и диастолической функции левого желудочка больных ОКС ST(Q) на фоне лечения Мексикором (M±m)

Показатели	Подгруппа	Срок наблюдения, сут			
		1	7	14	22-24
% ФВ	Контроль	37,1±1,0	39,4±1,2	45,3±1,5	49,7±1,6*
	Основная	36,2±1,1	40,9±1,3*	49,8±1,5	54,7±1,8*
УИ ЛЖ, л/мин м ²	Контроль	27,9±1,4	30,4±1,8	34,2±2,1*	38,4±2,3*
	Основная	26,3±1,3	32,8±1,8	39,6±2,0*	43,8±2,1*
АТ _Е , м/сек	Контроль	64,2±2,5	80,1±3,1*	87,3±3,4*	91,0±4,1*
	Основная	60,3±2,1	64,3±2,3	70,2±3,4*	71,8±3,3*
АТ _А , м/сек	Контроль	54,8±3,2	60,7±3,4	69,8±3,8*	72,4±4,0*
	Основная	56,3±3,1	59,4±3,2	66,7±3,2*	65,0±3,9*
DT _Е , м/сек	Контроль	118,3±9,1	145,2±10,1*	158,4±12,3*	161,9±11,8*
	Основная	112,7±4,1	132,4±4,8*	137,4±6,6*	126,1±5,5*
DT _А , м/сек	Контроль	63,0±3,0	65,8±3,1	85,6±3,8	83,8±3,3
	Основная	67,1±3,3	77,8±3,7	80,2±4,2	73,0±4,0
V _Е , см/сек	Контроль	53,7±2,1	56,3±2,3	60,3±2,5*	62,8±2,4*
	Основная	52,3±2,2	60,0±2,6*	63,7±2,9*	70,4±2,8*
V _А , см/сек	Контроль	83,6±3,2	80,4±2,9	73,9±2,6*	71,2±2,3*
	Основная	84,9±3,5	77,2±2,4	63,7±3,0*	61,0±3,2*
V _Е / V _А усл. ед.	Контроль	0,64±0,02	0,70±0,02	0,81±0,03	0,88±0,02
	Основная	0,62±0,02	0,77±0,02	1,0±0,03	1,15±0,03
КДД мм рт. ст.	Контроль	23,7±1,1	21,8±0,9	20,4±0,8*	18,9±0,7*
	Основная	22,9±1,2	19,7±1,0*	18,4±0,9*	17,1±0,7
КДО мл	Контроль	103,8±4,1	105,2±4,3	110,2±4,5	114,8±4,6*
	Основная	107,6±3,7	114,1±3,5	116,7±3,5*	121,3±3,6*
IVCT м/сек	Контроль	74,2±2,3	85,7±3,1*	81,2±2,9*	72,2±2,1*
	Основная	68,2±2,1	72,3±2,7	71,4±2,2	62,1±2,0*
IVRT м/сек	Контроль	139,8±5,4	136,8±4,7	132,4±4,4	126,1±3,9
	Основная	136,4±5,2	130,4±4,1	122,4±3,9*	119,8±3,7*

Примечание: *-p<0,05 (в сравнении с показателем до лечения в 1сут.)

Позитивное влияние Мексикора на параметры трансмитрального потока отмечались у больных ОКС ST. Значение Ve к 7 сут увеличивалось на 11%, в контрольной - не изменилось, к 14 сут величина Ve в основной подгруппе возросла на 22,5%, в контрольной - на 14,3%, к 24 сут - на 34,8% и на 25% соответственно (p<0,05). Значение Va в основной подгруппе, напротив, снижалось уже к концу первой недели терапии на 10,2% и продолжало снижаться до 22 сут (на 18,3%), в контрольной подгруппе снижение Va начиналось позднее - лишь с 14 сут и составляло 8,3%, а к 22 сут - на 11% (p<0,05, табл. 4). Отношение E/A в основной подгруппе возрастало уже к 7 сут лечения и достигало 0,9, а к 14 и 24 сут - 1,05 и 1,21 соответственно, в то время как в контрольной подгруппе значение E/A увеличивалось лишь к 14 сут (0,85) и на протяжении всего периода наблюдения было достоверно ниже, чем в основной подгруппе - к 14 сут - 0,95, к 22 сут - 1,08. Величина IVRT существенно превышала норму в 1-е

сут в обеих подгруппах. При лечении Мексикором к 14-м сут наблюдалось его снижение (на 13,5%), снижение IVRT (на 15,7%) в подгруппе сравнения отмечено к 22-м суткам (p<0,05, табл. 4).

Значение КДД ЛЖ уменьшалось к 7 сут при терапии мексикором на 11,5%, к 14 сут - на 24,7%, к 22 сут - на 25,6%, в отличие от контрольной подгруппы, где уменьшение КДД наблюдалось лишь к 14-м сут на 10,2%, к 22-м сут - на 14% (p<0,05). КДО увеличивался на 7,3% в контрольной и на 10,5% в основной подгруппах к 22 сут (p<0,05). ФВ в основной подгруппе возрастала с 7 сут на 20,8%, к 14 сут прирост составлял 24,6%, к 22 сут - 27,6%, в контрольной - лишь к 22 сут ФВ возрасла на 20,5% (p<0,05, табл. 4).

В обеих подгруппах ОКСбпСТ параметры трансмитрального потока соответствовали I типу диастолической дисфункции, Ve/Va меньше 1.

Терапия Мексикором ускоряла нормализацию параметров трансмитрального потока: АТе к 5 сут

Таблица 4

Состояние показателей систолической и диастолической функции левого желудочка больных ОКС ST на фоне лечения Мексикором ($M \pm m$).

Показатели	Подгруппа	Срок наблюдения, сут			
		1	7	14	22-24
%ФВ	Контроль	48,7±1,9	54,2±2,4	55,0±2,1*	58,7±2,3*
	Основная	50,3±1,8	60,8±2,1*	62,7±2,4*	64,2±2,3*
УИ ЛЖ, л/мин м ²	Контроль	39,7±1,5	43,2±1,8	47,9±1,8*	51,6±2,5*
	Основная	41,9±1,6	45,7±1,9	50,8±2,0*	55,7±2,3*
АТ _Е , м/сек	Контроль	70,2±2,7	71,9±3,0	84,3±3,4*	97,4±3,6*
	Основная	63,2±2,2	65,8±2,1	75,7±2,2*	85,7±2,0*
АТ _А , м/сек	Контроль	71,0±1,8	75,6±1,7*	78,4±1,9*	80,2±2,0*
	Основная	74,1±2,0	75,8±1,8	82,4±1,7*	84,6±1,9*
DТ _Е , м/сек	Контроль	130,4±6,3	135,4±6,9	145,4±7,1	152,1±7,0*
	Основная	131,1±5,9	145,4±5,8	146,3±6,1*	147,1±5,9*
DТ _А , м/сек	Контроль	74,9±2,9	83,6±3,0*	90,2±3,4*	89,4±3,1*
	Основная	78,9±2,6	84,7±3,4	88,6±3,5*	89,3±3,4*
V _Е , см/сек	Контроль	57,1±2,1	59,1±2,2	65,3±2,5	71,4±3,2
	Основная	56,2±1,8	62,4±2,3*	68,9±2,7*	75,8±3,1*
V _А , см/сек	Контроль	74,3±2,9	69,2±2,3	68,1±2,5*	66,0±2,4*
	Основная	76,2±2,7	68,4±2,0*	65,1±2,4	62,2±2,3
V _Е / V _А усл. ед.	Контроль	0,76±0,02	0,85±0,02	0,95±0,03	1,08±0,04
	Основная	0,73±0,02	0,9±0,03	1,05±0,02	1,21±0,03
КДД мм рт. ст.	Контроль	21,4±1,0	20,9±0,9	19,2±0,8*	18,4±0,7*
	Основная	22,6±1,1	20,0±0,8*	17,0±0,7*	16,8±0,8*
КДО мл	Контроль	110,2±3,5*	107,4±3,4*	117±3,5*	118,3±3,9
	Основная	105,3±3,4	111,3±3,1*	114,2±3,7*	116,4±4,1*
IVCT м/сек	Контроль	78,4±2,1	83,2±2,4	80,4±2,3	77,9±2,2
	Основная	75,2±2,3	80,4±2,2	82,3±2,4	74,1±2,1
IVRT м/сек	Контроль	131,0±3,6	127,3±3,3	122,1±3,7*	110,4±3,1*
	Основная	134,4±3,8	122,1±3,1*	116,2±3,0	114,2±3,6*

Примечание: *-p<0,05 (в сравнении с показателем до лечения в 1сут.)

возрастало на 20,3%, к 20 сут на 40,7%. В контрольной подгруппе АТе возрастал лишь с 10 сут, к 20 сут прирост составил 18,3%. Значение DТ_А в подгруппе сравнения за период наблюдения не изменялось, а у больных, получавших Мексикор, DТ_А к 5-м, 10-м и 20-м сут наблюдения возрастало, соответственно, на 30,4%, 27,5% и 4,6% (p<0,05).

У больных, лечившихся Мексикором, отмечалось более раннее, в отличие от подгруппы сравнения, увеличение значения скорости трансмитрального потока V_А: с 5 сут на 20,7%, к 10 сут на 30,3% и к 20 сут на 39%, в то время, как только при традиционной терапии V_Е возрастала на 14% лишь к 10 сут и на 19% - к 22 сут (p<0,05). Величина V_А в период наблюдения не изменилась в контрольной подгруппе, а в основной она уменьшилась к 5 сут на 12,5%, к 20 сут на 16%. Соотношение V_Е/V_А заметно увеличилось при лечении Мексикором с 5 сут на 38,2%, на 46% и на 68,5%

к 10 сут и 20 сут. В контроле прирост составил лишь 12% к 5 сут, 31,8% к 22 сут (p<0,05, табл. 5).

При лечении Мексикором к 5-му дню терапии DТ_Е уменьшился на 17,7%, к 10-му дню на 24%, к 22-му - на 29% в отличие от контрольной подгруппы, где DТ_Е сократился к 5-му дню лишь на 8%, к 10 сут на 15,5%, к 22 сут - 18,3% (p<0,05, табл. 5). В отличие от подгруппы сравнения, где значение IVRT не менялось, величина IVRT при лечении Мексикором уменьшалась к 5 сут на 15,8%, к 22 сут - на 25% (p<0,05). Изменение IVCT под влиянием Мексикора носило обратный характер, в контрольной подгруппе значение IVCT монотонно снижалось.

Обращает внимание, что в основной подгруппе прирост ФВ и УО наблюдался с 5 сут терапии Мексикором, к 22 сут показатели возрастали соответственно на 16% и 24%. В контрольной подгруппе прирост ФВ и УО отмечен лишь с 22 сут

Состояние показателей систолической и диастолической функции левого желудочка больных ОКС бп ST на фоне лечения Мексикором ($M \pm m$);

Показатели	Подгруппа	Срок наблюдения, сут			
		1	5	10	20
%ФВ	Контроль	56,4±1,3	55,1±1,4	58,8±1,3	60,2±1,3*
	Основная	52,1±1,2	54,9±1,2	57,8±1,2	60,4±1,4*
УИ ЛЖ, л/мин м ²	Контроль	53,8±2,1	58,6±2,3	59,7±2,2*	62,6±1,9*
	Основная	51,7±2,0	55,4±2,5	56,1±2,3*	63,9±2,1*
АТ _Е , м/сек	Контроль	92,3±4,2	94,3±4,4	108,7±5,2*	109,2±4,8*
	Основная	84,2±3,6	101,3±5,3*	113,3±6,2*	118,5±5,4*
АТ _А , м/сек	Контроль	95,3±6,0	98,4±6,3	69,8±3,8*	72,4±4,0*
	Основная	82,7±4,3	86,7±4,8	95,3±5,5*	97,8±4,9*
DT _Е , м/сек	Контроль	180,7±7,2	166,1±5,9	152,7±5,4*	147,7±5,0*
	Основная	182,7±4,7	150,4±6,7	139,3±7,8*	130±6,4*
DT _А , м/сек	Контроль	96,7±6,1	88,7±5,7	88,7±5,0	87,4±4,7
	Основная	86,4±4,9	112,7±5,9*	110,2±5,6*	90,4±4,3*
V _Е , см/сек	Контроль	62,5±4,9	64,8±5,0	71,3±4,2*	74,2±3,9*
	Основная	61,4±4,3	74,1±4,9*	80,0±4,0*	85,3±4,2*
V _А , см/сек	Контроль	68,3±4,0	63,3±3,1	63,3±3,2*	61,2±3,0*
	Основная	69,1±5,1	60,4±2,6*	61,1±2,1*	58,0±2,7*
V _Е / V _А усл. ед.	Контроль	0,91±0,03	1,02±0,03	1,1±0,02	1,2±0,04
	Основная	0,89±0,02	1,23±0,02	1,3±0,04	1,5±0,03
КДД мм рт. ст.	Контроль	20,1±0,7	19,2±0,7	18,2±0,7*	18,0±0,6
	Основная	21,9±0,8	19,7±0,6*	18,4±0,7*	17,6±0,6*
КДО мл	Контроль	114,3±3,2	119,1±3,5	124,3±3,2*	123,6±3,7
	Основная	117,2±3,0	125,4±3,4*	128,9±4,2	130,4±4,1
IVCT м/сек	Контроль	81,3±4,0	74,7±3,8	76,7±4,1	75,2±3,7
	Основная	74,0±3,5	82,4±4,1	80,7±3,8	73,3±3,5*
IVRT м/сек	Контроль	120,7±5,9	127,3±6,0	123,3±4,6	107,2±3,1*
	Основная	122,7±4,8	103,3±4,1*	102,4±3,3*	92,0±3,0*

Примечание: * $p < 0,05$ (в сравнении с показателем до лечения в 1сут.)

Таблица 6

Уровень NT-проBNP в крови больных ОКС при лечения Мексикором

Группы пациентов		Срок наблюдения, сут. ($M \pm m$, пг/мл)		
		1	5	20
ОКС бп ST	Мексикор	238,5±18,1	183,3±9,7	140,4±9,6*
	Контроль	249,1±12,3	219,2 ±10,1	175,4±9,6
ОКС ST	Мексикор	418,4±17,4	384,6±16,2	321,6±13,1*
	Контроль	406,6±19,4	394,8 ±18,2	344,6±16,8
ОКС ST (Q)	Мексикор	1078,4±56,2	992,4 ±34,2	927,1±37,8*
	Контроль	1217,8±62,1	1282,3 ±57,4	1402,3 ±65,2

Примечание: * $p < 0,05$ при сравнении с исходным значением.

на 7% и 16%. С 5 сут в основной подгруппе возросла КДО и снижалась КДД, их изменения к 22 сут составили, соответственно 11,2% и 15,9%, в то время как в контрольной подгруппе изменения наступали с 10 сут и составили к 22 сут лишь 8,1% и 10,1%, соответственно ($p < 0,05$, табл. 5).

Анализ уровня NT-проBNP в крови больных ОКС на фоне лечения показал (табл. 6), что содержание NT-проBNP снижалось в каждой группе

больных ОКС, а степень снижения более выражена у больных ОКС бп ST, менее выражена при ОКС ST. При этом включение Мексикора в состав терапии сопровождалось выраженным снижением NT-проBNP в более ранние сроки: при ОКС ST уровень прогормона сократился в основной подгруппе к 5 сут на 8%, к 20 сут на 23%, в контрольной подгруппе к 20 сут лишь на 15%. В группе ОКС ST (Q) при лечении Мек-

сикором уровень пептида падал к 5 сут на 7,9%, к 20 сут на 14%, но в контрольной подгруппе он возрастал: к 5 сут на 5,2%, к 20 сут – на 15% (табл. 6). Разнонаправленность изменений свидетельствует о нарастании сердечной недостаточности и неблагоприятном прогнозе исхода ОКС в контрольной подгруппе (различия между группами достоверны, $p < 0,05$).

Таким образом, включение Мексикора с состав комплексной терапии больных ОКС при различных его исходах (с формированием инфаркта миокарда или без такового) улучшало диастолическую функцию левого желудочка, прежде всего показатели трансмитрального потока, ускоряло восстановление параметров внутрисердечной гемодинамики после ишемической атаки либо развившегося некроза, что приводило к некоторому приросту фракции выброса левого желудочка. Учитывая фармакодинамику мексикора, такие изменения обусловлены улучшением энергетического обмена в кардиомиоцитах, реализующегося восстановлением функциональной активности ишемизированного миокарда [5, 1, 9]. Косвенным подтверждением позитивности указанных процессов служит опережающее снижение у больных (в отличие от контрольных подгрупп) уровня NT-proBNP в крови больных ОКС, получавших Мексикор в процессе госпитальной реабилитации. Обнаруженные особенности обусловлены кардиоцитопротективными эффектами препарата, реализованными в перинфарктных зонах и зонах ишемии [1, 8, 10].

Корреляционный анализ результатов показал, что в каждой группе больных ОКС уровень NT-proBNP находился в прямой тесной корреляционной связи с концентрацией ДК и МДА в первый ($0,82 \pm 0,02$; $0,78 \pm 0,03$) и пятый день ($0,77 \pm 0,03$; $0,80 \pm 0,04$) наблюдения, а также с величиной VE/VA в эти же сроки и 20 сут ($0,73 \pm 0,04$; $0,82 \pm 0,05$; $0,76 \pm 0,03$), что подтверждает патофизиологическую связь этих параметров.

Полученные результаты доказывают возможность использования определения концентрации в крови NT-proBNP, как маркера исхода ОКС: развитие Q-инфаркта ассоциируется с уровнем NT-proBNP выше 900 пг/мл, исход в прогрессирующую стенокардию без инфаркта миокарда ассоциируется с уровнем NT-proBNP ниже 300 пг/мл. Применение Мексикора в составе комплексной терапии ОКС позволяет улучшить прогноз ОКС и его течение в период госпитальной реабилитации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абакумов М.М. Клиническое изучение терапевтической эффективности препарата "Мексикор" (mexicogum) в качестве противоишемического средства у больных острым инфарктом миокарда (отчет) – М.: НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, 2002. – 38 с.
2. Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г. Диастолическая дисфункция как проявление ремоделирования сердца // Сердеч. недостаточность. – 2002. – № 4. – С. 190-195.
3. Биленко М.В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов. – М.: Медицина, 1989. – 327 с.
4. Бойцов С.А., Никулина Н.Н., Якушин С.С., Фурменко Г.И., Акинина С.А. Высокая смертность от ИБС в Российской Федерации: проблемы формирования статистических данных (по результатам Российского многоцентрового эпидемиологического исследования заболеваемости, смертности, качества диагностики и лечения острых форм ИБС – Резонанс) // Сердце: журнал для практикующих врачей. – 2010. – № 1. – С. 19-25.
5. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение гидроперекисей липидов в плазме крови. // Лаб. дело. – 1983. – № 3. – С. 33-38.
6. Голиков А.П., Михин В.П. Эффективность цитопротектора мексикора в неотложной кардиологии // Терапевт. арх. – 2004. – Т. 76, № 4. – С. 60-65.
7. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньшикова Е.Б. Окислительный стресс. – М.: Наука, 2001. – 378 с.
8. Йоселиани Д.Г. Отчёт о результатах клинической апробации лекарственного средства «Мексикор» у больных с неотложной кардиологической патологией (2004-2005 гг.) – М.: Науч.-практ. центр интервенц. кардиологии, 2005. – 16 с.
9. Митьков В.В. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике – М.: Видар, 1999. – 345 с.
10. Михин В.П. Кардиоцитопротекторы – новое направление в клинической кардиологии / Архив внутренней медицины. – 2011. – № 1. – С. 21-28.
11. Оганов Р.Г., Калинина А.М., Поздняков Ю.М. Профилактическая кардиология: рук. для врачей. – М.: Media-77, 2007. – 213 с.
12. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности. – 3-е изд., исправл. – М.: Миклош, 2004. – 352 с.
13. Терещенко С.Н., Павликова Е.П. Мозговой натрийуретический гормон и сердечная недостаточность // Кардиология. – 2002. – № 8. – С. 57-62.
14. Bassan R. B-type natriuretic peptide: a novel early blood marker of acute myocardial infarction in patients with chest pain and no ST-segment elevation // Eur. Heart J. – 2005. – Vol. 26. – P. 234-240.
15. Cameron V.A., Rademaker M.T., Ellmers L.J., Espiner E.A., Nicholls M.G., Richards A.M. Atrial (ANP) and brain natriuretic peptide (BNP) expression after myocardial infarction in sheep: ANP is synthesized by fibroblasts infiltrating the infarct. // Endocrinology. – 2000. – Vol. 141. – P. 4690-4697.
16. De Lemos J.A., Morrow D.A., Bentley J.H., Omland T., Sabatine M.S., McCabe C.H., Hall C., Cannon C.P., Braunwald E. The prognostic value of B-type

- natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 345. – P. 1014-1021.
17. *Goetze J.P., Gore A., Moller C.H., Steinbruchel D.A., Rehfeld J.F., Nielsen L.B.* Acute myocardial hypoxia increases BNP gene expression / *FASEB J.* – 2004. – Vol. 18, N15. – P. 1928-1930.
 18. *Kleiman N.S., Lakkis N., Cannon C.P., Murphy S.A., Di Battiste P.M., Demopoulos L.A., Weintraub W.S., Braunwald E., TACTICS-TIMI 18 Investigators.* Prospective analysis of creatine kinase muscle-brain fraction and comparison with troponin T to predict cardiac risk and benefit of an invasive strategy in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2002. – Vol. 40. – P. 1044-1050.
 19. *Rauterau Y., Baxter C.* Acute action of natriuretic peptides on coronary vasculature and ischemic myocardium // *Curr. Pharm. Des.* – 2004. – Vol. 10, N 20. – P. 2477-2482.
 20. *Staub D., Jonas N., Zellweger M.J., Nusbaumer C., Wild D., Pfisterer M.E., Mueller-Brand J., Perruchoud A.P., Mueller C.* Use of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide to detect myocardial ischemia // *Am. J. Med.* – 2005. – Vol. 118. – P. 1287.
 21. *Sudoh T., Kangawa K., Minamino N., Matsuo H.* A new natriuretic peptide: in porcine brain // *Nature.* – 1988. – Vol. 332. – P. 78-81.
 22. *Sun T., Wang L., Zhang Y.* Prognostic value of B-type natriuretic peptide in patient with acute coronary syndrome // *Arch Med Res.* – 2006. – Vol. 37. – P. 502-505.
 23. *Teodorovich N., Krakover R., Vered Z.* B-type natriuretic peptide: a universal cardiac biomarker // *Isr. Med. Assoc. J.* – 2008. – Vol. 10, N 2. – P. 152-153.
 24. *Zipes D., Braunwald E.* Braunwald's heart disease – 7 ed. – Elsevier, 2005. – 456 p.