

Ограничивает ли внутрикоронарная терапия метаболическими цитопротекторами реперфузионное повреждение миокарда после эндоваскулярных процедур у пациентов с острым инфарктом миокарда?

Д.Г. Иоселиани¹, А.Г. Колединский, Н.В. Кучкина, М.В. Дягилева, С.П. Семитко, З.А. Алигишиева
Научно-практический Центр интервенционной кардиоангиологии, Москва, Россия

Широкое внедрение в клиническую практику эффективных лекарственных средств, совершенствование кардиореанимационного пособия и стратегия ранней реперфузии миокарда позволили достичь значительных успехов в снижении летальности больных острым инфарктом миокарда (ОИМ) (1,2). Наиболее важную роль в этом мы отводим именно ранней реперфузии миокарда путем системного тромболизиса и/или первичной ангиопластики инфаркт-ответственной артерии (ИОА) (3-6). В результате широкого использования эндоваскулярной реперфузии миокарда (92-95% пациентов, поступающих в клинику в первые шесть часов ОИМ, проходят эту процедуру), за последние 10 лет удалось снизить в Центре госпитальную летальность от ОИМ с 13-15% до 3-4%.

Однако, наряду со значительным лечебным и прогностическим эффектом восстановления кровотока в ИОА имеет место нежелательный побочный эффект реперфузионного повреждения миокарда, т.е. определенная часть клеток гибнет в процессе восстановления перфузии данной области левого желудочка. Происходит это в результате сложной цепочки патологических процессов, следствием которых является входение ионов Ca^{++} и продуктов анаэробного гликолиза в ишемизированные клетки в связи с недостатком энергетических субстратов. В результате развивается стойкая контрактура мышечных волокон, приводящая к некрозу кардиомиоцитов (16-18). Этому процессу способствует также продукция свободных кислородных радикалов, активация нейтрофилов, отек эндотелия и миоцитов, потеря антиоксидантных энзимов и апоптоз кардиомиоцитов (19).

Экспериментальные и клинические исследования, направленные на использование разных препаратов с целью предотвращения реперфузионного повреждения миокарда показали неэффективность внутривенной терапии с точки зрения ограничения зоны повреждения при ОИМ (11-15). По мнению авторов (11,20), основными

причинами отсутствия лечебного эффекта в этих исследованиях могли быть: недостаточное, так же как и позднее попадание препарата в инфарцированную область ввиду поглощения его другими органами, а также окклюзии коронарной артерии, кровоснабжающей эту область. Более обнадеживающим представлялось внутрикоронарное введение препаратов во время или сразу после процедуры ангиопластики инфаркт-ответственной артерии (ИОА), что могло бы более эффективно воздействовать на миокард и защитить его от реперфузионного повреждения.

В данной статье анализируются результаты исследования, посвященного изучению эффективности двух «метаболических» препаратов – неотона и мексикора, введенных внутрикоронарно непосредственно в момент реканализации инфаркт-ответственной артерии (ИОА) с целью защиты ишемизированного миокарда от реперфузионного повреждения. Анализ литературы показал отсутствие клинических исследований по внутрикоронарному введению как неотона, так и мексикора, после реканализации сосуда при ОИМ.

Препарат неотон (Alfa Wassermann S.p.A., Italy) представляет собой экзогенный фосфокреатин – макроэрг, широко используемый миокардом как резерв для быстрого создания АТФ. Фермент, участвующий в этом процессе – креатинкиназа – быстро и эффективно преобразует фосфокреатин в креатин с образованием АТФ (рис. 1). Неотон, за счет быстрого образования АТФ, тормозит дисфункцию сарколеммы ишемизированных кардиомиоцитов и стимулирует энергетический обмен, тем самым уменьшая размер некроза и ишемии миокарда. Эти свойства неотона были доказаны в экспериментальных исследованиях (21-23). Однако клинические исследования с внутривенным введением препарата при ОИМ не привели к значимому эффекту сохранения так называемого «оглушенного» миокарда и тем самым, ограничения зоны повреждения. По нашему мнению, отсутствие эффективности этого препарата в клинических условиях при внутривенном введении могло быть результатом перечисленных выше обстоятельств.

Второе лекарство – российский препарат мексикор (2-этил,6-метил,3-гидроксиперидина сукцинат), (ЭкоФармИнвест, Россия) – аналог мек-

¹101000, Москва, Сверчков пер., 5
Научно-практический центр интервенционной кардиоангиологии
Тел. (495) 624-96-36
Факс (495) 624-67-33
e-mail: koledant@mail.ru
Статья получена 21 мая 2008 г.
Принята в печать 12 июля 2008 г.



Рис. 1. Схема биохимического действия экзогенного фосфокреатина.

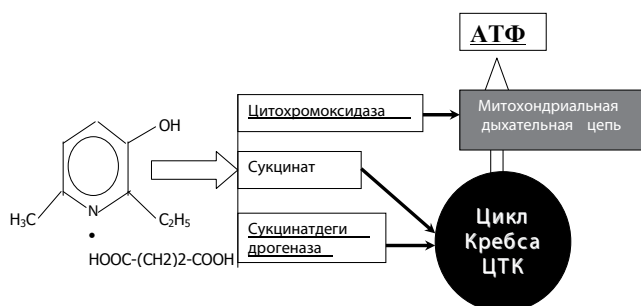


Рис. 2. Схема биохимического действия Мексикора.

сидола, но с увеличенным количеством янтарной кислоты (сукцинат), которая связана за счет ковалентной связи с мощным антиоксидантом – эмоксипином. В кардиомиоцит янтарная кислота проходит за счёт высоких пенетрантных свойств молекулы эмоксипина, а затем в цитозоле мексикор диссоциирует на две составляющие, каждая из которых оказывает положительный эффект: эмоксипин способствует снижению свободнорадикальных процессов, янтарная кислота, встраиваясь в цикл трикарбоновых кислот на заключительном этапе, позволяет осуществлять процессы ФАД-зависимого образования АТФ (как известно, в условиях ацидоза НАДН-зависимое образование АТФ не происходит, в силу чего ингибируется цикл Кребса, и АТФ синтезируется в процессе гликолиза, что позволяет кардиомиоциту получать большее количество АТФ) (рис. 2) (24,25). Таким образом, фармакодинамика мексикора заключается в стабилизации мембранных структур сосудистой стенки, уменьшении агрегации тромбоцитов, улучшении реологических свойств крови, и, что самое важное, улучшении кровоснабжения и активизации метаболических процессов в ишемизированном участке миокарда, что может приводить к уменьшению зоны некроза.

Таким образом, целью данного рандомизированного исследования явилось изучение эффективности введенных внутрикороноарно неотона и мексикора в отношении ограничения повреждения ишемизированного миокарда в период эндоваскулярной реперфузии при ОИМ.

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

С октября 2004 года по май 2006 года проводилось рандомизированное исследование, в которое вошли 148 пациентов с ОИМ в первые шесть часов от начала заболевания. Рандомизация подразумевала создание трех групп:

Первую группу составили 45 пациентов, которым после восстановления антеградного кровотока в ИОА однократно внутрикороноарно вводили фосфокреатин (неотон).

Вторую группу составили 49 пациентов, которым после восстановления антеградного кровотока в ИОА однократно внутрикороноарно вводили мексикор.

Третью группу составили 54 пациента, которым выполнялась только эндоваскулярная реперфузия миокарда путем ангиопластики ИОА. Эти больные составили контрольную группу.

Критериями исключения из исследования являлись: кардиогенный шок; систолическое АД < 90 мм.рт.ст. на момент поступления в клинику; фракция выброса левого желудочка менее 25%; инфаркт миокарда правого желудочка; наличие тяжелой артериальной гипертонии; беременные или кормящие женщины; наличие в анамнезе инсульта с остаточной неврологической симптоматикой; острая и хроническая почечная и печеночная недостаточность; заболевания органов кроветворения; онкологические заболевания; индивидуальная непереносимость препарата; использование фибринолитических или тромболитических препаратов как на догоспитальном, так и на стационарном этапах.

Регистрацию и анализ ЭКГ в 12 стандартных отведениях осуществляли исходно, непосредственно после эндоваскулярной процедуры, на 10-е сутки и через 1 месяц после проведения процедуры.

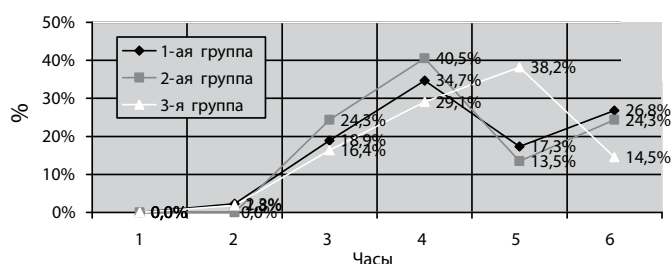
Перед эндоваскулярной процедурой и в процессе ее выполнения пациенты получали стандартную дезагрегантную терапию, включавшую в себя ацетилсалициловую кислоту в дозе 350 мг и Клопидогрель в дозе 75 мг. Всем пациентам с систолическим артериальным давлением выше 100 мм. рт. ст. в течение первых суток осуществляли внутривенную инфузию нитроглицерина в дозе (0,25-0,5 мкг/кг/мин).

В табл. №1 представлены основные исходные клиничко-лабораторные данные изученных пациентов. Как следует из таблицы, исходно сравниваемые группы больных по большинству показателей достоверно не различались.

Таблица 1. Исходные клиничко-анамнестические и лабораторные данные в изученных группах.

	Группы			
	1-ая	2-ая	3-я	P
Возраст (лет)	52,3±8,5	55,7±9,2	59,4±11,6	Нд
Пол, М	41 (91,1%)	37 (75,5%)	45 (83,3%)	0,03
Артериальная гипертония	25 (55,6%)	31 (63,3%)	32 (59,3%)	0,05
Курение	29 (64,4%)	34 (69,4%)	36 (66,7%)	Нд
Продолжительность ИБС (мес).	4,8±1,9	5,4±2,3	7,2±3,1	Нд
Гиперхолестеринемия (%)	24 (53,3)	33 (67,3)	30 (55,6)	0,04
Сахарный диабет	--	2 (4,1%)	3 (5,5%)	Нд
ИМ (в анамнезе)	6 (13,3%)	9 (18,4%)	8 (14,8%)	Нд
Острая левожелудочковая недостаточность	17 (37,8%)	12 (24,5%)	16 (29,6%)	P=0,04

В большинстве своем пациенты курили, страдали артериальной гипертонией и нарушением липидного обмена. Подавляющее большинство больных поступили в стационар в первые 3-4 часа от начала ангинозного приступа (рис. 3). У всех



-Различия между группами статистически недостоверны, ($p > 0,05$).

Рис. 3. Общее время ишемии миокарда, %.

больных была типичная ЭКГ картина острой ишемической фазы инфаркта миокарда. У 4 (8,8%) пациентов в первой, 3 (6,1%) во второй и 3 (5,6%) в третьей группах на момент поступления наблюдали нарушения ритма сердца в виде единичных или групповых желудочковых экстрасистол. У трёх пациентов (6,7%) в первой и у трёх (6,1%) во второй группе отмечали нарушение внутрижелудочковой проводимости (неполную блокаду левой передней или задней ножки пучка Гиса).

Селективная коронароангиография (СК) и эндоваскулярные лечебные процедуры (ЭЛП) выполнялись по стандартной методике четырьмя специалистами (опыт каждого составляет > 300 вмешательств в год). Для оценки ангиометрических характеристик сосуда в месте окклюзии после его реканализации выполняли предилатацию баллонным катетером, диаметр которого составлял 1,5-2,0 мм с последующим анализом поражённого участка при помощи цифровой компьютерной ангиографии. Лишь после этого выбирали баллон и/или стент соответствующего диаметра и длины. Во всех изученных случаях процедура ТЛАП была успешной: отсутствовала угрожающая диссекция, эмболизация дистального русла, не наблюдали замедления антеградного кровотока. Расход контрастного вещества в группах был примерно одинаков и не превышал допустимых норм.

Внутривенное лечение гепарином начинали с болюсного введения – из расчёта 70 ЕД/кг, с последующей инфузией препарата с целью достижения показателя активированного времени свёртывания (АСТ) > 300 секунд. Введение цитопротекторов начинали непосредственно после механической реканализации ИОА. С этой целью использовали специальные коронарные микрокатетеры – «Encatech multipurpos Coronary Catheter EUCA MCCU 4-5». Введение препарата осуществляли в течение десяти минут, с объемной скоростью до 1,0 мл/сек, общий объем введенного раствора составил 50 мл.

При определении дозы вводимого внутрикоронарно препарата исходили из данных, что в норме коронарный кровоток составляет 80-120

мл/мин, а объемный кровоток в среднем составляет 0,5-1,5 мл/сек на одну коронарную артерию. Следовательно, по нашим расчетам, внутрикоронарное введение 0,1-0,5 мл/сек лекарственного вещества в изотоническом растворе NaCl не должно было оказывать какого-либо серьезного негативного действия на сердце пациента. В первой группе суммарная доза введенного внутрикоронарно фосфокреатина (Неотон, ALFA WASSERMANN) составила 2,0 г, а Мексикора во второй группе – 200мг. Неотон вводили однократно внутрикоронарно, а введение Мексикора продолжали внутривенно в течение первых 5 дней в суточной дозе 600 мг, с последующим внутримышечным введением препарата в течение 9 дней в суточной дозе 600 мг. Далее пациенты получали таблетированную форму препарата в суточной дозе 300 мг (26,27). Побочного действия используемых препаратов не наблюдали ни в одном случае. В период внутрикоронарного введения препаратов не отмечали существенных изменений АД и ЧСС.

С целью динамического контроля за состоянием коронарного русла и функции левого желудочка, на 10-е сутки заболевания и спустя шесть месяцев больным выполняли селективную коронарографию и левую вентрикулографию, при этом проводили анализ общей и сегментарной сократимости левого желудочка с использованием цифровой количественной обработки изображения на компьютере «Hicor» фирмы «Siemens».

Массу некротического повреждения миокарда определяли на основании количественного анализа кардиоспецифических ферментов – белков-миоглобинов и тропонина I. Количественное определение миоглобина и тропонина I проводили методом иммуноферментного анализа с использованием моноклональных антител к миоглобину и к кардиальной изоформе тропонина I (диагностические наборы «Myoglobin ELISA», «Troponin I ELISA», DRG Instruments GmbH, Германия) на микропланшете- фотометре ELISA Mat-3000 (DRG International Inc., США) при длине волны 450 нм. Чувствительность используемых диагностических наборов для определения миоглобина и тропонина I составила 5 нг/мл и 1 нг/мл, соответственно. Биохимическими критериями некротического повреждения миокарда считали повышение концентрации тропонина I выше 1,5 нг/мл и миоглобина выше 90 нг/мл. Забор образцов крови и их анализ (5 мл из кубитальной вены), в соответствии с существующими рекомендациями, проводили в момент реканализации, через 12 и 24 часа после выполнения процедуры (20). После 15-минутной инкубации при 25°C кровь центрифугировали при скорости 4000 об/мин. в течение 10 мин. и полученные образцы сыворотки использовали для исследования.

Также с целью оценки обширности некротического повреждения миокарда рассчитывали 32-бальный индекс Сильвестра (QRS-сумма) по 12-ти стандартным ЭКГ отведениям (28). Как

известно, QRS-сумма достоверно коррелирует с объемом повреждения миокарда у пациентов с ОИМ (29-31). Он вычисляется с помощью анализа абсолютных размеров и отношений зубцов Q, R и S. Значение QRS-суммы вычисляли до интервенционного вмешательства, с последующим анализом этого показателя через 10-11 дней заболевания.

Все больные в течение первых 1-2 дней наблюдались в блоке интенсивной терапии (БИТ) с последующим переводом в кардиологическое отделение. Здесь больные проходили дальнейшее обследование, включающее в себя суточное мониторирование ЭКГ, ультразвуковое исследование сердца, на 8-е сутки – велоэргометрию и на 10-е сутки – селективную коронарографию и левую вентрикулографию.

Средний срок пребывания пациентов в стационаре составил 12,3±1,9 суток.

Спустя 1 месяц от начала заболевания информацию о состоянии здоровья исследованных пациентов получали по телефону. По принятому в исследовании протоколу, спустя шесть месяцев после выписки из стационара всех пациентов опрашивали по телефону и предлагали госпитализацию для контрольной коронароангиографии и левой вентрикулографии. Согласие на госпитализацию дали 36 (80,1%) пациентов в первой группе, 37 (75,6%) пациентов во второй группе и 48 (88,9%) в третьей группе. Остальные пациенты отказались от проведения контрольного обследования в связи с хорошим самочувствием, отсутствием клиники ИБС или занятостью. Вместе с тем благодаря телефонному опросу и данным амбулаторного исследования получена информация обо всех 148 пациентах, вошедших в исследование.

Статистический анализ: Обработку результатов исследования проводили с помощью статистических программ SPSS (версия 8,0). Оценка количественных показателей проводилась с помощью непараметрических и параметрических тестов Стьюдента, Вилкоксона. Анализ корреляции признаков проводился по Пирсону и Спирмену. При оценке достоверности качественных показателей применяли критерий Фишера. Все данные, касающиеся средних величин, в тексте и таблицах приведены в виде $\bar{M} \pm m$, где $\bar{M}$ – средняя арифметическая выборочной совокупности, m – стандартная ошибка средней. Различия считались достоверными при $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ ДАННЫХ

В данной работе представлены результаты клинического исследования, направленного на ограничение реперфузионного повреждения миокарда путем внутрикоронарного введения метаболитических цитопротекторов при ОИМ. Главным отличием дизайна проводимого исследования, по сравнению с ранее известными, явилась инфузия

в течение 15 минут в инфаркт-ответственную коронарную артерию непосредственно в момент восстановления кровотока в ней, экзогенного фосфокреатина – неотона (1-ая группа), или нового российского метаболитического цитопротектора Мексикора (2-я группа). Учитывая, что реперфузионное повреждение миокарда в эксперименте начинается уже спустя 5 минут после восстановления кровотока, инфузию препарата осуществляли одномоментно с восстановлением антеградного кровотока в ИОА.

Такой способ введения неотона и мексикора считаем оригинальным, так как до настоящего исследования он никем не использовался. Это позволило авторам получить на этот способ лечения два патента изобретения (32,33).

Наибольшую сложность в плане анализа полученных данных представляла оценка массы некротического поражения. Как известно, чувствительность и специфичность имеющихся клинических методов оценки массы миокарда не превышают 70%.

С учетом сказанного, для большей достоверности полученных данных, мы решили использовать совокупность нескольких методов оценки некротического поражения миокарда, в том числе – динамический количественный анализ концентрации специфических энзимов в крови (миоглобин, тропонин I); динамический количественный анализ функциональных показателей левого желудочка (общая и сегментарная фракция выброса левого желудочка; конечно-диастолический и конечно-систолический объемы левого желудочка); динамический количественный анализ индекса Сильвестра.

Приступая к обсуждению полученных результатов, следует особо отметить, что внутрикоронарное введение больным ОИМ неотона в дозе 2 г и мексикора в дозе 200 мг непосредственно после восстановления кровотока в ИОА ни в одном случае не сопровождалось какими-либо серьезными осложнениями (нарушения ритма, гипотония, аллергическая реакция, ухудшение общего самочувствия больного).

Основные клинко-ангиографические показатели и данные эндоваскулярных процедур представлены в табл. № 2.

Как видно из таблиц, сравниваемые группы по большинству исходных показателей достоверно не отличались, единственно в первой группе по сравнению с двумя другими несколько чаще наблюдали окклюзию ПМЖВ. Внутри- и межсистемный коллатеральный кровоток к окклюзированной ИОА у обследуемых пациентов в 85% случаев отсутствовал.

При окклюзии ИОА в подавляющем большинстве случаев выполняли процедуру механической реканализации и баллонной ангиопластики. Наиболее часто во всех изученных группах инфаркт-ответственной артерией была ПМЖВ ЛКА (рис. 4).

Таблица 2. Исходные клинико-ангиографические показатели и данные эндоваскулярных процедур.

	Группы			
	1-ая	2-ая	3-я	P
Количество поражённых артерий	1,3±0,3	1,2±0,4	1,2±0,4	нд
Диаметр сосуда (мм)	3,5±0,3	3,4±0,3	3,3±0,4	нд
Протяженность окклюзии (мм)	23±6	21±7	24±6	нд
Наличие внутри- и межсистемных коллатералей (%)	7 (15,6)	6 (12,2)	9 (16,7)	нд
Стентирование ИОА (%)	0	10 (20,4)	5 (9,3)	P=0,02
Выраженность остаточного стеноза после процедуры (%)	25±8,6	17±12,4	28±10,2	нд
Антеградный кровоток TIMI 2/3 до выполненной эндоваскулярной процедуры	1/20	2/36	2/42	нд
Общее время ишемии (мин)	318±35	288±24	294±24	нд
Интервал «дверь-баллон» (мин)	37±11	45±14	48±12	нд
Летальность (%)	0	0	0	нд

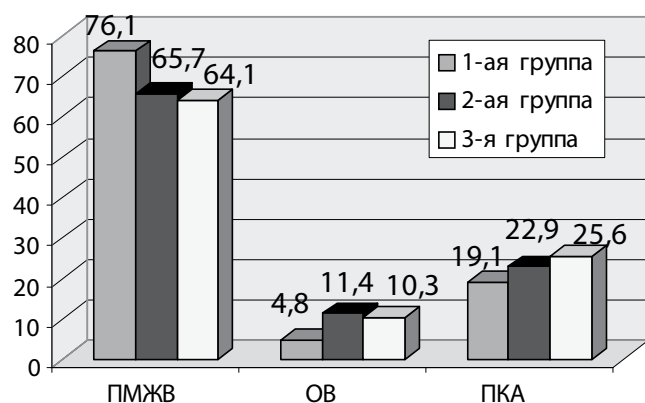


Рис. 4. Частота выполнения ЭВП в различных коронарных сосудах, (%).

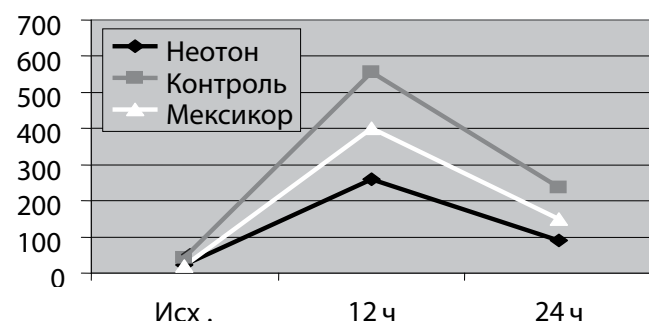


Рис. 5. Динамика изменения абсолютной концентрации Тропонина I в исследуемых группах, нг/мл.

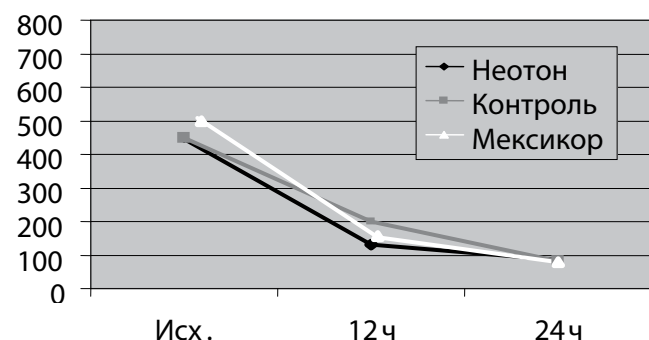


Рис. 6. Динамика изменения абсолютной концентрации миоглобина в исследуемых группах, нг/мл.

Динамическое исследование кардиоспецифических белков в крови показало, что их концентрация с самого начала была значительно повышена у всех без исключения больных. Это служило подтверждением наличия у них ОИМ. Концентрация кардиомаркеров достигала пика примерно к 12 часам от начала заболевания. Следует отметить, что исходно не наблюдалось статистически достоверной разницы по этим показателям в изученных группах больных, тогда как спустя 12 часов от начала заболевания, т.е., после проведенных эндоваскулярных процедур и внутрикоронарного введения препаратов в двух первых группах, концентрация белков в сыворотке крови достоверно различалась (рис. 5). Так, к этому времени концентрация тропонина I в сыворотке крови в 3-ей группе достигала $543,3 \pm 35,4$ нг/мл и была достоверно выше по сравнению с двумя другими группами ($253,7 \pm 31,9$ нг/мл и $411,6 \pm 25,3$ нг/мл, соответственно). Аналогичные данные были получены и при изучении динамики миоглобина (рис. 6). До проведения эндоваскулярной реперфузии миокарда и внутрикоронарной терапии цитопротекторами, уровень миоглобина достоверно не отличался в изученных группах. Между тем, спустя 12 часов после начала заболевания и проведенного лечения этот показатель был достоверно ниже в двух первых группах больных, чем в третьей. Приведенные данные являются убедительным подтверждением того, что внутрикоронарное лечение цитопротекторами способствует защите миокардиальных клеток от реперфузионного повреждения. Достоверность и убедительность полученной информации подкрепляется тем, что исходные значения изученных показателей, т.е., до проведенного лечения, в сравниваемых группах не различались достоверно, и различие появилось в процессе лечебных мероприятий.

Подтверждением возможного благотворного воздействия цитопротекторов на ограничение реперфузионного повреждения миокарда могут служить также данные, полученные при изучении индекса Сильвестра (табл. 3). Как видно из приведенной таблицы, исходно индекс Сильвестра был достоверно выше в первой группе, нежели в двух других, что указывает на большую массу поражения миокарда в этой группе. На 11-е сутки заболевания отмечалось снижение этого показателя во всех изученных группах, однако в группах пациентов, получивших внутрикоронарную медикаментозную терапию, динамика снижения была значительно более выраженной, что может косвенно свидетельствовать о более значительном сохранении жизнеспособного миокарда в этих группах.

В табл. №4, рис. 7-9. представлены данные левой вентрикулографии пациентов в изученных группах исходно и на 10-е сутки заболевания.

Функция левого желудочка на 10-е сутки заболевания и в отдаленном периоде улучшилась во всех трех исследуемых группах, однако досто-

Таблица 3. Динамика индекса Сильвестра в изученных группах на госпитальном периоде.

	Исходно	11-е сутки	P
1-ая группа	12,4	10,5	0,01
2-ая группа	8,7	7,1	0,008
3-я группа	8,4	7,9	0,09

Таблица 4. Динамика сегментарной сократимости ЛЖ в изученных группах.

Сегментарная сократимость ЛЖ (%)				Исходно	Отд. период	P
I сегмент	1-ая группа	Передний		50,1±16,4	53,1±11,8	Нд
		Задний		--	--	
	2-ая группа	Передний		35,4±19,1	55,7±27,1	<0,05
		Задний		66,6±13,1	57,6±11,8	
	3-я группа	Передний		43,9±20,2	41,8±19,9	нд
		Задний		68,2±13,2	66,4±5,8	нд
II сегмент	1-ая группа	Передний		1,2±22,1	20,2±21,7	<0,001
		Задний		--	--	
	2-ая группа	Передний		-6,8±18,6	21,4±38,5	<0,001
		Задний		53,0±24,4	51,0±20,5	нд
	3-я группа	Передний		-2,8±20,4	11,5±17,6	нд
		Задний		65,0±17,6	45,5±21,2	<0,05
III сегмент	1-ая группа	Передний		-2,4±6,4	17,8±13,2	<0,05
		Задний		--	--	
	2-ая группа	Передний		1,1±7,8	12,1±9,3	<0,05
		Задний		23,4±11,9	27,0±9,4	
	3-я группа	Передний		1,4±8,6	5,2±10,4	нд
		Задний		26,5±10,6	18,2±3,4	
IV сегмент	1-ая группа	Передний		42,3±23,0	35,9±21,8	<0,05
		Задний		--	--	
	2-ая группа	Передний		47,3±17,1	40,9±22,7	нд
		Задний		13,0±16,7	29,6±5,12	<0,05
	3-я группа	Передний		50,2±22,5	38,2±18,7	<0,05
		Задний		9,1±25,3	8,8±29,14	нд
V сегмент	1-ая группа	Передний		47,8±14,3	40,8±11,2	Нд
		Задний		--	--	
	2-ая группа	Передний		43,7±21,5	43,7±21,5	нд
		Задний		28,2±13,12	29,4±12,7	
	3-я группа	Передний		43,6±10,8	34,0±12,8	<0,05
		Задний		31,57±13,7	32,6±10,1	

верное увеличение общей фракции выброса ЛЖ наблюдалось только в двух первых группах, тогда как в третьей группе, этот показатель изменился незначительно. Также следует отметить, что в первой и второй группах с меньшей частотой наблюдали формирование постинфарктной аневризмы левого желудочка, нежели в третьей группе (табл. №5). Так, в 1, 2 и 3 группах острую постинфарктную аневризму левого желудочка наблюдали, соответственно, в 37,3%, 40,5% и 44,1% случаев. Однако статистической достоверности эта разница не достигла.

О благотворном влиянии внутрикоронарной терапии цитопротекторами на функцию левого желудочка может указывать и тот факт, что исходно во второй группе (где внутрикоронарно вводили мексикор) были наиболее плохие показатели КДО ЛЖ ($p < 0,05$), но именно в этой группе после проведенного внутрикоронарного лечения наблюдалась достоверно более выраженное улучшение этого показателя по сравнению с

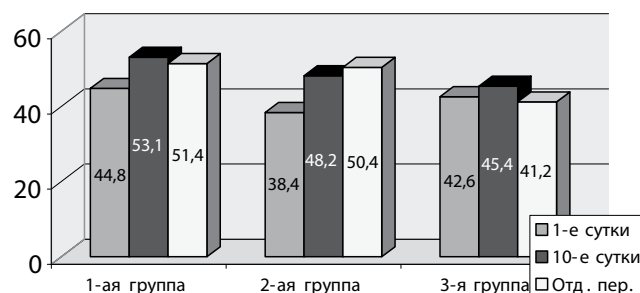


Рис. 7. Динамика изменений фракции выброса ЛЖ в исходно на 10-е сутки и отдаленном периоде, при переднем ИМ, %.

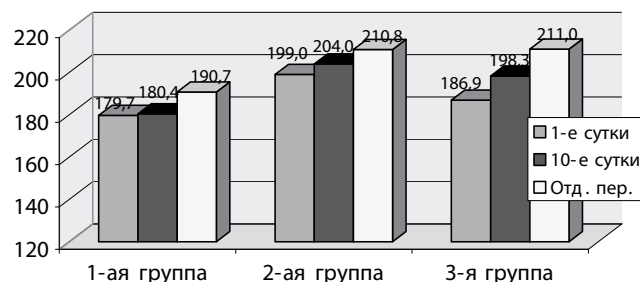


Рис. 8. Динамика изменений КДО ЛЖ в исходно на 10-е сутки и отдаленном периоде, при переднем ИМ, мл.

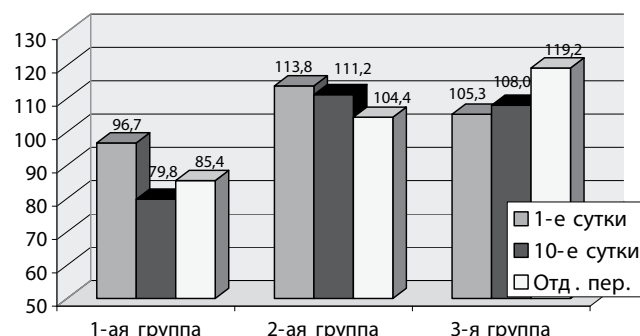


Рис. 9. Динамика изменений КСО ЛЖ, мл. исходно на 10-е сутки отдаленном периоде, при переднем ИМ, мл.

двумя другими. Эта зависимость прослеживалась и на 10-е сутки заболевания, к этому времени в 1-ой и 2-ой группах наблюдалось достоверное снижение показателей конечно-диастолического объема левого желудочка, тогда как в третьей группе он увеличился.

Анализ сегментарной сократимости ЛЖ (по данным левой вентрикулографии) показал, что в инфарцированных областях левого желудочка преобладали зоны акинеза, тогда как в зонах неповрежденного миокарда практически во всех случаях наблюдали гиперкинез, по всей вероятности компенсаторного характера. Спустя 1-2 недели (по данным ультразвукового исследования сердца) зона гиперкинеза в неповрежденных областях левого желудочка возвращались к нормокинезу (34,35). Также следует отметить, что в первых двух изученных группах отмечали достоверно более выраженное улучшение сегментарной сократимости в инфаркт-ответственных сегментах по сравнению с контрольной группой.

Таблица 5. Сократимость ЛЖ по данным ЭХО-КГ в изученных группах.

	Группы			
	1-ая	2-ая	3-я	P
ФВ ЛЖ (%)	46±8	49±8	39±6	<0,05
Аневризма ЛЖ (%)	37,3	40,5	44,1	P=0.06

Таким образом, проведенное исследование позволяет утверждать, что при внутрикоронарной терапии как неотоном, так и мексикором, выполненной непосредственно вслед за механической реканализацией ИОА, наблюдается достоверно меньшее некротическое поражение миокарда, чем в аналогичной группе больных, не получавших внутрикоронарной лекарственной терапии. В этих же группах наблюдается лучшая динамика восстановления функции левого желудочка, чем в контрольной группе. Это может служить убедительным подтверждением предположения, что неотон и мексикор способствуют защите ишемизированного миокарда от реперфузионного повреждения, и что это свойство более выражено у мексикора.

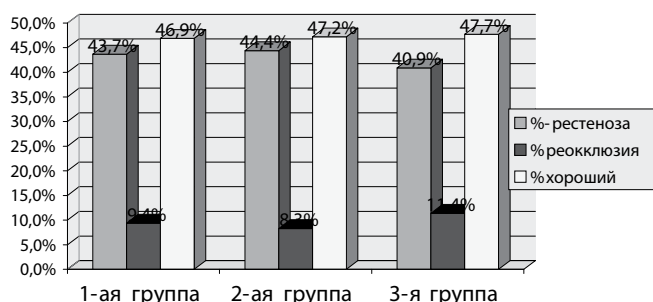
Период госпитального лечения у подавляющего большинства больных изученных групп протекал без серьезных клинических осложнений. В первой группе у 1 пациента (2,2%) в течение первых суток заболевания проводилась внутриаортальная баллонная контрпульсация в связи с выраженными явлениями острой левожелудочковой недостаточности, ввиду обширности поражения миокарда левого желудочка. В дальнейшем состояние больного стабилизировалось, проявления острой левожелудочковой недостаточности регрессировали, в результате чего внутриаортальная контрпульсация была прекращена. В дальнейшем клиническое течение было гладким. Во второй группе у 1 пациента (2,0%) в течение суток также проводилась внутриаортальная баллонная контрпульсация ввиду выраженной левожелудочковой недостаточности, в дальнейшем состояние стабилизировалось, и процедура внутриаортальной баллонной контрпульсации была прекращена. Ещё в одном случае (2,0%) у пациента с аденомой предстательной железы развилась острая задержка мочи, в связи с чем ему была наложена цистостома. У одного больного (2,0%) этой же группы развилась транзиторная атака ишемии головного мозга в вертебробазилярном бассейне с полной регрессией симптомов в последующие дни на фоне проводимого лечения. В третьей группе в период стационарного лечения умерли 3 (5,55%) пациента: в одном случае (1,85%) пациент с трансмуральным ОИМ передне-верхушечной области левого желудочка и фракцией выброса левого желудочка 26% умер на вторые сутки на фоне нарастающей левожелудочковой недостаточности; во втором случае (1,85%) у пациента с задне-боковым инфарктом миокарда на вторые сутки развился острый пси-

хоз, перешедший в кому, было диагностировано острое нарушение мозгового кровообращения в стволовых отделах головного мозга, больной скончался на шестнадцатые сутки заболевания; в третьем случае (1,85%) на девятые сутки ОИМ пациент перенёс острый ишемический инсульт в бассейне правой среднемозговой артерии и был переведён в неврологический стационар, где на 17-е сутки скончался. Двое больных (3,7%) перенесли желудочно-кишечное кровотечение: у одного пациента (1,85%) развился эрозивный гастрит, у второго (1,85%) синдром Мелори-Вэйса. В обоих случаях проводилась эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) в экстренном порядке. Ещё в одном случае (1,85%) на 4-е сутки после проведения механической реканализации (МР) и транслюминальной баллонной ангиопластики (ТЛАП) проксимальной трети ПМЖВ развился повторный ОИМ с тромбозом в месте ангиопластики, и была выполнена повторная процедура МР и ТЛАП ПМЖВ.

Таким образом, частота серьезных осложнений на госпитальном этапе в 1-ой группе составила 2,2%, из них кардиальных – в 2,2%. Летальных исходов не было. Во второй группе осложнения наблюдали в 6,0% случаев, из них кардиальных – в 2,0%. Ни один пациент не умер. В третьей группе у 11,1% больных наблюдали серьезные осложнения, из них 3,7% были кардиальные. Летальность составила 5,55%.

Спустя шесть месяцев стационарно были обследованы 36 (80,1%) пациентов из первой, 37 (75,6%) пациентов из второй, и 48 (88,9%) – в третьей группах. Срок контрольного обследования после выписки из стационара в первой группе составил в среднем 8,7 ± 2,1 мес., 9,4 ± 2,7 мес. – во второй и 7,9 ± 1,6 мес. в – третьей группах. Разница статистически недостоверна.

В первой группе селективную коронарографию и левую вентрикулографию выполнили у 32 (71,2%) пациентов, во второй – у 36 (73,4%) пациентов и у 44 (81,5%) пациентов – в третьей группе. Таким образом, контрольную ангиографию выполнили всего у 112 пациентов, что составило 75,7% от общего числа больных, вошедших в исследование (рис.10). Из них хороший результат, т.е. отсутствие гемодинамически значимого сужения просвета (>50% референтного диаметра сосуда в месте ангиопластики) в 1-ой группе был выявлен у 15 (46,9%), у 17 (47,2%) пациентов во 2-ой группе и у 21 (47,7%) в третьей группе, т.е. почти у половины больных наблюдали хороший ангиографический эффект ранее проведенного эндоваскулярного вмешательства. Стенозирование сосуда в месте выполнения ангиопластики наблюдали у 14 (43,7%) пациентов в 1 группе, у 16 (44,4%) пациентов во 2 группе, и у 18 (40,9%) в третьей группе. Реокклюзия была выявлена у 3 пациентов (9,4%) в 1 группе, у 3-х (8,3%) во 2-ой группе, и у 5 пациентов (11,4%) в третьей группе. Следовательно, в результа-



- Различия в исследуемых группах статистически недостоверны, ($P > 0,05$)

Рис. 10. Частота развития рестеноза в изученных группах.

те проведенного исследования оказалось, что у подавляющего большинства больных всех групп отмечалось функционирование инфаркт-ответственной артерии. В 1-й группе сосуд был открытым в 90,6% случаев, во второй – в 91,6% и в третьей – в 88,6% случаев. Высокую частоту рестеноза ИОА во всех изученных группах можно объяснить тем, что у подавляющего большинства из них была выполнена баллонная ангиопластика сосуда без последующего стентирования. Здесь же следует заметить, что более чем в 70% случаев рестеноза или реокклюзии была выполнена повторная ангиопластика с хорошим ангиографическим результатом.

В отдаленные сроки была изучена также частота повторного острого инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения и летальных исходов за время наблюдения (табл. 6)

В отдаленном периоде отмечалась значительное улучшение клинического течения заболевания во всех исследуемых группах (табл. 7). Достоверных различий между изученными группами отмечено не было.

В 1 группе за период наблюдения 1 (2,2%) пациент скончался от ОНМК. Еще одному (2,2%) пациенту была проведена операция АКШ.

Во 2-ой группе в отдаленном периоде наблюдения скончались 2 (4,1%) пациента: один больной умер от острого инфаркта миокарда, у другого была «внезапная» смерть.

В 3 группе в отдаленном периоде скончалось 2 (3,7%) пациента от острого инфаркта миокарда.

Как видно из табл. 8, больные во всех изученных группах получали примерно одинаковую медикаментозную терапию. Достоверной разницы между группами по этому показателю не было обнаружено.

В отдаленном периоде общая ФВ ЛЖ практически не изменилась в контрольной группе и составила 41,2%, тогда как в группах с внутрикоронарным введением метаболических цитопротекторов мы наблюдали существенное, но недостоверное увеличение ФВ ЛЖ: в первой группе этот показатель увеличился с 44,6% до 51,4% ($p = 0,059$), а во второй группе – с 38,4% до 50,4% ($p = 0,008$).

Таблица 6. Частота развития серьезных осложнений в отдаленном периоде.

	Группы			
	1-ая	2-ая	3-я	Р
Летальность	2,2%	4,1%	3,7%	нд
ОНМК	2,2%	0%	0%	нд
Операция АКШ	2,2%	0%	0%	нд

Таблица 7. Распределение клинических диагнозов в отдаленном периоде.

	Группы			
	1-ая	2-ая	3-я	Р
СН отсутствует	62,4%	71,2%	64,9%	нд
СН 1-4 ФК	37,6%	28,8%	35,1%	нд

Таблица 8. Медикаментозная терапия в изученных группах (%).

	Группы			
	1-ая	2-ая	3-я	Р
Нитраты, %	100	100	100	нд
В-блокаторы, %	81	82	85	нд
ИАПФ, %	91,4	86,5	88,6	нд
Антагонисты-Са, %	13,5	13,5	13,6	нд
Гликозиды, %	8,1	8,1	6,8	нд

Таким образом, мы можем говорить о более высоких показателях функциональной способности левого желудочка в отдаленном периоде в группах больных, получивших лечение метаболическими цитопротекторами.

Итак, в результате проведенного исследования можно сделать следующие выводы и заключения:

Во-первых, проведенное исследование позволяет говорить о том, что внутрикоронарное введение цитопротекторов неотона и мексикора в использованных дозировках не приводит к нежелательным побочным эффектам и переносится больными нормально. Этот факт можно использовать для утверждения, что открываются достаточно широкие перспективы внутрикоронарного лечения больных при различных сердечно-сосудистых заболеваниях.

Во-вторых, введенные внутрикоронарно одновременно с реканализацией окклюзированной инфаркт-ответственной артерии цитопротекторы неотон и мексикор, по всей вероятности, способствуют предупреждению реперфузионного повреждения миокардиальных клеток и, тем самым, ограничению некротического повреждения миокарда. На это указывают достоверно меньшие показатели гибели миокардиальных клеток в тех группах больных, которые внутрикоронарно получали терапию цитопротекторами, хотя исходно не было достоверных различий по этим показателям

между всеми изученными группами больных. На это же указывает и тот факт, что при исходно примерно равных показателях общей и сегментарной функции левого желудочка в изученных группах, после проведенного лечения в двух группах, получавших внутрикоронарно цитопротекторы, показатели функциональных способностей левого желудочка стали достоверно лучше, нежели в группе пациентов, не получавших такую терапию. Особо следует отметить, что при других примерно равных условиях в этих группах эта закономерность наблюдалась как на этапе стационарного лечения, так и в средне-отдаленные сроки (спустя 6 месяцев). О благотворном влиянии метаболических цитопротекторов на сохранение жизнеспособности перинфарктного ишемизированного миокарда говорит и тот факт, что в двух группах пациентов, получавших внутрикоронарное лечение цитопротекторами, постинфарктная аневризма левого желудочка наблюдалась реже, чем в группе пациентов, которые не получили аналогичной терапии.

Однако малое количество наблюдений не позволяет нам делать окончательные выводы о роли внутрикоронарной терапии цитопротекторами в ограничении реперфузионного поражения миокарда в первые часы острого инфаркта миокарда. Необходимо дальнейшее накопление опыта и последующий строгий анализ полученных данных.

Список литературы

1. Харченко В.И., Какорина Е.П., Корякин М.В. и др. Смертность от основных болезней системы кровообращения в России. (Аналитический обзор официальных данных Госкомстата, Минздрава России, ВОЗ и экспертных оценок по проблеме)
2. Здоровье населения Российской Федерации и деятельность учреждений здравоохранения в 2000 г. Здравоохранение Российской Федерации, 2002 г; 2; 45. деятельность учреждений здравоохранения в 2000 г.
3. Иоселиани Д.Г., Филатов А.А., Аль Хатиб Х. и др. Транслуминальная баллонная коронарная ангиопластика у больных острым инфарктом миокарда. Кардиология, 1995, 6, 30.
4. Иоселиани Д. Г., Филатов А.А., Коваль А.Н. и др. Хорошие отдалённые результаты поэтапной реваскуляризации миокарда путём внутрикоронарного тромболитического и транслуминальной баллонной ангиопластики инфарктзависимой коронарной артерии при остром инфаркте миокарда. Кардиология, 1995, 6, 85.
5. Рекомендации Американской Ассоциации сердца, американского Кардиологического Колледжа Врачей. 1999, 33.
6. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. Lancet, 1994, 343 (8893), 311.
7. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction the GUSTO investigators. N. Engl. J. Med., 1993, 329, 673- 82.
8. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients Fibrinolytic Therapy Trialists' (FIT) Collaborative Group [published erratum appears in Lancet 1994, 343, 311-22] Lancet, 1994, 343, 311-22.
9. Wilcox R.G., von der Lippe G., Olsson C.G. et al. Trial of tissue plasminogen activator for mortality reduction in acute myocardial infarction Anglo-Scandinavian Study of Early Thrombolysis (ASSET). Lancet, 1988, 2, 525-30.
10. Hochman J.S., Sleeper L.A., Webb J.G. et al. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock SHOCK Investigators Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock. N. Engl. J. Med., 1999, 341, 625-34.
11. The EMIR-FR GROUP. Effect of 48 intravenous trimetazidine on short-and long-term outcomes of patients with acute myocardial infarction, with and without thrombolytic therapy. Eur. Heart. J., 2000, 21, 1537-1546.
12. Ланкин В.З., Тихадзе А.К., Беленков Ю.Н. Антиоксиданты в комплексной терапии атеросклероза: pro et contra. Кардиология, 2004, 2, 74-78.
13. Kuller L.H. A time to stop prescribing antioxidant vitamins to prevent and treat heart disease? Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 2001, 21, 1253.
14. Lopaschuk G., Belke D., Gamble J. et al. Regulation of fatty acid oxidation in the mammalian heart in health and disease. Biochim. Biophys. Acta, 1994, 1213, 263-276.
15. Lopaschuk G., Wambolt R., Barr L. An imbalance between glycolysis and glucose oxidation is a possible explanation for detrimental effects of high levels of fatty acids during aerobic reperfusion of ischemic heart. J. Pharm. Exp. Therap., 1993, 264, 135-144.
16. Голиков А.П., Полумисков В.Ю., Руднев Д.В. и др. Новое в профилактике и диагностике реперфузионного повреждения при инфаркте миокарда. Тез. докл. XII съезда терапевтов УССР (Ивано-Франковск, 24-26 сентября 1987 г.). Киев, 1987, стр. 72-73
17. Руднев Д.В., Пичугин В.В., Конорев Е.А. и др. Диагностика и профилактика реперфузионного повреждения миокарда в условиях экспериментального инфаркта миокарда. Кардиология, 1988, 28, 2, 94-97.
18. Биленко М.В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов. Москва. Медицина, 1989. стр. 20-21.
19. Gottlieb R.A., Bureson K.O., Kloner R.A. et al. Reperfusion injury induces apoptosis in rabbit cardiomyocytes. J. Clin. Invest., 1994, 94, 1621-1628.
20. Шахнович Р.М. Оптимизация энергетического метаболизма у больных ишемической болезнью сердца. Русск. Мед. Журнал, 2001, 9, 15, 11-19.
21. Кузнецов А.В., Хуча З.А., Сакс В.А. Митохондриальный синтез фосфокреатина при физиологических условиях. Экспериментальная кардиология. 1989.
22. Куприянов В.В., Лакомкин В.Л., Штейншнейдер А.Я. и др. Роль фосфокреатина и АТФ в энергообеспечении сердечных сокращений: исследование методом ³¹р-ЯМР. Экспериментальная кардиология, 1989.

23. Крыжановский С.А., Канделаки И.Н. с соавт. Влияние экзогенного фосфокреатинина на размер экспериментального инфаркта миокарда. Экспериментальная кардиология, 1989.
24. Биленко М.В. Теоретические и экспериментальные обоснования применения антиоксидантной терапии для профилактики острых ишемических повреждений в органах. Наука, 1982, 195-213.
25. Терапевтическое действие янтарной кислоты. Под ред. М.Н.Кондрашовой. Пущино, Институт Биофизики АН СССР, 1976, 234 с.
26. Голиков А.П., Михин В.П., Полумисков В.Ю. и др. Эффективность цитопротектора мексикора в неотложной кардиологии. Тер. Архив, 2004, 76, 4, 60-65.
27. Голиков А.П., Давыдов Б.В., Руднев Д.В. и др. Влияние мексикора на окислительный стресс при остром инфаркте миокарда. Кардиология, 2005, 45, 7, 21-26.
28. Wagner G.S. Marriott's Practical Electrocardiography, Ninth Edition. Williams&Wilkins, 1994, p.165.
29. Hidman N.B., Schocken D.D. et al. Evaluation of a QRS scoring system for estimating myocardial infarct size. Specific application of the complete system. Am. J. Cardiol., 1985, 55, 1485-1490.
30. Selevester R.H., Wagner G.S., Hidman N.B. The Selvester QRS scoring system for estimating myocardial infarct size. Arch. Med., 145, 1877-1881.
31. Juergens C.P., Fernandes C. et. al. Electrocardiographical supplement of infarct size after thrombolytic therapy. J. Am. Coll. Cardiol., 1996, 617-624.
32. Иоселиани Д.Г., Колединский А.Г. Способ лечения острого инфаркта миокарда. Патент Р.Ф. № 2267323.
33. Иоселиани Д.Г., Колединский А.Г. Способ лечения острого инфаркта миокарда. Патент Р.Ф. № 2299730.
34. Pfeffer M.A., Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction: experimental observations and clinical implications. Circulation, 1990, 81, 116-172.
35. Sabbah H.N., Kono T., Stein P.D. et al. Left ventricular shape changes during the course of evolving heart failure. Am. J. Physiol., 1992, 263, 266-70.
36. Song L. et al. Assessment of global left ventricular function with multi-slice spiral computed tomography. Zhongguo Yi Xue Ke Yuan Xue Bao, 2006, Feb., 28(1), 36-9.
37. Gaudron P., Eilies C., Kugler I. et al. Progressive left ventricular dysfunction and remodeling after myocardial infarction: potential mechanisms and early predictors. Circulation, 1993, 87, 755-763.
38. White H.D., Norris R.M., Brown M.A. et al. Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction. Circulation, 1987, 76, 44-51.