

Ограничивает ли внутрикоронарное введение фосфокреатина реперфузионное повреждение миокарда при ангиопластике инфарктотверстной коронарной артерии в остром периоде инфаркта миокарда?

Иоселиани Д.Г., Колединский А.Г., Кучкина Н.В.¹

Научно-практический центр интервенционной кардиоангиологии, г. Москва

В настоящее время не вызывает сомнения, что в патогенезе ОИМ, т.е. ишемического некроза мышцы сердца, важную роль играет полное прекращение кровоснабжения определенного участка мышцы сердца в результате острой окклюзии коронарной артерии [1]. Известно, что уже спустя 20-40 минут после прекращения кровотока в коронарной артерии начинаются первые деградационные изменения кардиомиоцитов [3]. Это проявляется в постепенном уменьшении запасов гликогена, набухании митохондрий, разрушении саркоплазматического ретикулума, деструкции митохондрий. На биохимическом уровне при ишемическом некрозе миокарда происходит резкое уменьшение окислительного фосфорилирования и одновременное накопление в мышце продуктов анаэробного гликолиза, в частности, лактата [2]. Одновременно происходит накопление незэстерифицированных жирных кислот, наблюдается постепенный выход из клеток ионов калия (K^+), в поврежденных митохондриях и цитоплазме миофибрилл накапливаются ионы кальция (Ca^{++}) вследствие резкого снижения запасов энергетических субстратов в кардиомиоците [3]. Таким образом, в результате накопления лактата, незэстерифицированных жирных кислот, ионов Ca^{++} запускается порочный круг, который усугубляет ишемию и увеличивает зону некроза. Тем самым из абсолютно микроскопических некротических изменений миокарда в первые часы прекращения кровотока по коронарной артерии спустя 10-12 часов появляются макроскопические очаги некроза мышцы сердца, указывая на расширение и углубление некротического процесса [4, 5].

Таков, вкратце, механизм повреждения мышцы сердца при ОИМ в результате острой окклюзии венечной артерии, кровоснабжающей этот участок миокарда. В связи с этим исследователи в течение многих лет ищут способы наиболее быстрого и эффективного восстановления кровотока в коронарной артерии с целью прекращения коагуляционного некротического процесса и миоцитолита в сердечной мышце.

В настоящее время на вооружении существуют три способа восстановления кровотока в окклюзи-

рованной коронарной артерии. Первый, наиболее распространенный, медикаментозный — системный или внутрикоронарный тромболизис, в результате которого за счет разрушения тромба происходит частичное восстановление кровотока в коронарной артерии. Второй, значительно более травматичный и редко используемый, — хирургическая реваскуляризация миокарда, которая позволяет восстановить кровоток в инфарктотверстной артерии путем обходного шунтирования окклюзированной участка артерии. И наконец, третий, который нам представляется наиболее эффективным, — это первичная ангиопластика и стентирование инфарктотверстной коронарной артерии (ИОА), в результате которого наиболее полно удается восстановить проходимость коронарной артерии [6].

Однако существует точка зрения, что после восстановления кровотока по инфарктотверстной артерии, т.е. при реперфузии миокарда, может продолжаться повреждение миокарда вследствие недостатка эндогенных энергетических субстратов и вхождения ионов Ca^{++} , так же как и продуктов анаэробного гликолиза, в поврежденные клетки. В результате развивается стойкая контрактура мышечных волокон [3]. Лабораторным индикатором этого негативного процесса является повышенная концентрация в крови биохимических маркеров повреждения миокарда — креатинфосфокиназы и лактатдегидрогеназы, а также белка-маркера повреждения кардиомиоцитов тропонина I [7].

Такое значительное повышение кардиоспецифических ферментов при ОИМ (нередко в десятикратном размере) некоторые авторы даже рекомендуют использовать как индикатор восстановления кровотока при острой окклюзии инфаркт-ответственной артерии, т.е. как показатель реперфузии миокарда. С целью предотвращения такого нежелательного побочного эффекта восстановления кровоснабжения инфарктированной мышцы многие исследователи пробовали использовать кардиопротективные препараты, вводимые внутривенно с целью сохранения жизнеспособности кардиомиоцитов [8, 9]. В частности, использовали системное внутривенное введение большим макроэргафосфокреатина в первые часы острого инфаркта миокарда. Однако ввиду очень высокой биодоступности и константы элиминации вероятность попадания экзогенного фосфокреатина в нужном количестве в инфарктированную область крайне низка. Между тем введение этого вещества

¹ 101000, Москва, Сверчков пер., 5.

Научно-практический центр интервенционной кардиоангиологии.

Тел.: (095) 924-96-36.

Факс: (095) 924-67-33.

E-mail: davidgi@mail.ru

Статья получена 8 октября 2004 г. Принята в печать 11 ноября 2004 г.

непосредственно в реканализированную инфарктотверстную артерию могло бы, по всей вероятности, более эффективно и в достаточной концентрации воздействовать на страдающий миокард. К сожалению, об этом в настоящее время можно судить лишь эмпирически, так как нам не удалось найти публикаций на эту тему. Это и послужило основанием для проведения нами исследования, целью которого явилось изучение эффективности макроэрга-фосфокреатина, введенного внутрикороноарно в первые часы острого инфаркта миокарда в отношении защиты кардиомиоцитов от гибели после реперфузии миокарда у пациентов с ОИМ.

Клиническая характеристика больных и методы исследования

В исследование были включены 20 пациентов, которым в течение первых 6 часов от начала заболевания была выполнена селективная коронарография, левая венгерулография, процедура реканализации и ангиопластики инфарктотверстной артерии. Как известно, обширность поражения миокарда при острой окклюзии огибающей артерии или правой коронарной артерии значительно варьирует в зависимости от типа коронарного кровоснабжения, тогда как при окклюзии передней межжелудочковой ветви ЛКА наблюдается более ровная картина поражения миокарда. Поэтому для более объективного сравнения в исследование были отобраны пациенты с острой окклюзией проксимальной трети ПМЖВ до отхождения ветвей второго порядка с антеградным кровотоком TIMI 0. Также обязательным условием включения пациентов в исследование была успешная реканализация инфарктотверстной коронарной артерии с успешной последующей ангиопластикой (ТЛАП). После успешной процедуры ТЛАП инфарктотверстной артерии с использованием рандомизации пациентам в одной группе внутрикороноарно вводили фосфокреатин, тогда как другая группа служила контрольной.

Внутрикороноарное введение фосфокреатина (ALFA WASSERMANN) Неотона начинали после первой дилатации инфарктотверстной артерии в дозе 0,5 г на 20 мл физиологического раствора. После окончания процедуры также внутрикороноарно в течение 3 минут вводили остальную дозу — 1,5 г препарата с объемной скоростью введения не более 4 мл/с.

Забор крови (5 мл из кубитальной вены) на маркеры повреждения кардиомиоцитов (тропонин I, миоглобин) в соответствии с существующими рекомендациями проводили в момент реканализации и через 12 и 24 часа после выполнения процедуры [13, 14]. После 15-минутной инкубации кровь центрифугировали при скорости 4000 об/мин. в течение 10 минут. Сыворотку замораживали при -20 °С. Количественное определение тропонина I и миоглобина в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа с использованием моноклональных антител к миоглобину и кардиальной

изоформе тропонина I (диагностические наборы Myoglobin ELISA, Troponin I ELISA, DRG Instruments GmbH, Германия) на микропланшетном фотометре E-Liza Mat-3000 (DRG International Inc., США) при длине волны 450 нм. Чувствительность используемых диагностических наборов для определения миоглобина и тропонина I составила 5,0 нг/мл и 1,0 нг/мл соответственно; диагностически значимыми при повреждении миокарда считались увеличение концентрации тропонина I выше 1,5 нг/мл и миоглобина выше 90 нг/мл.

Результаты

В табл. 1 представлены исходные клинико-лабораторные данные изученных пациентов.

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

Как видно из таблицы, большинство больных курили, страдали артериальной гипертонией и нарушениями липидного обмена (более 60 % случаев). В подавляющем большинстве это были мужчины. ОИМ в анамнезе не было ни у одного пациен-

	1-я группа	2-я группа	p
Средний возраст, лет	55±8	57±11	нд
Пол, М, %	90±31	100	
Гипертоническая болезнь, %	60±50	60±50	
Курение, %	70±48	60±50	
ИБС в анамнезе, мес	10±4	8±5	
Гиперхолестеринемия, моль/л	60±50	70±48	нд
Гипертриглицеридемия, моль/л	50±52	50±52	
ФВ ЛЖ, %	48±4	45±5	
НК, %	40±51	30±48	

та, т.е. это был первый ОИМ в их жизни.

Пациенты поступили в стационар в среднем спустя 4,7 часа от начала ангинозного приступа в первой группе и через 4,5 часа во второй, колебание составляло от 1,5 до 5 часов (различия статистически недостоверны). У всех больных на регистрируемой ЭКГ отмечали формирование зубца Q в грудных отведениях V₁-V₅, V₆ в сочетании с элевацией сегмента ST в этих отведениях. У трех (30 %) пациентов в первой группе и у четырех (40 %) во второй на момент поступления наблюдали частую экстрасистолию, носившую характер единичных или парных желудочковых экстрасистол. У трех пациентов (30 %) во второй группе и у двух (20 %) в первой отмечали нарушение внутрижелудочковой проводимости (неполную блокаду левой ножки пучка Гиса). Недостаточность кровообращения проявлялась в виде небольшого количества хрипов в нижних отделах легких, одышки в покое и тахикардии.

По данным контрастной левой венгерулографии, фракция выброса составила ЛЖ в среднем 45±5 %. Среднее значение глобальной и сегментарной сократимости ЛЖ в исследуемых группах представлены в табл. 1. (рис 1, 2)

Как видно из диаграмм, чаще всего отмечали выраженный акинез переднелатерального и верхушечного сегментов ЛЖ.

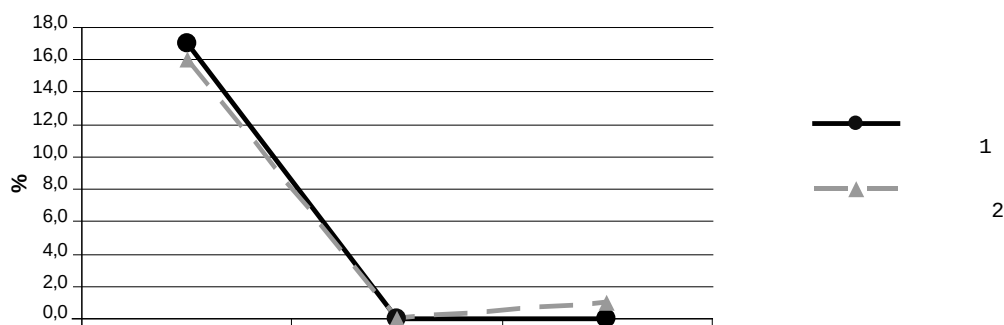


Рис. 1. Сократимость миокарда передних сегментов левого желудочка

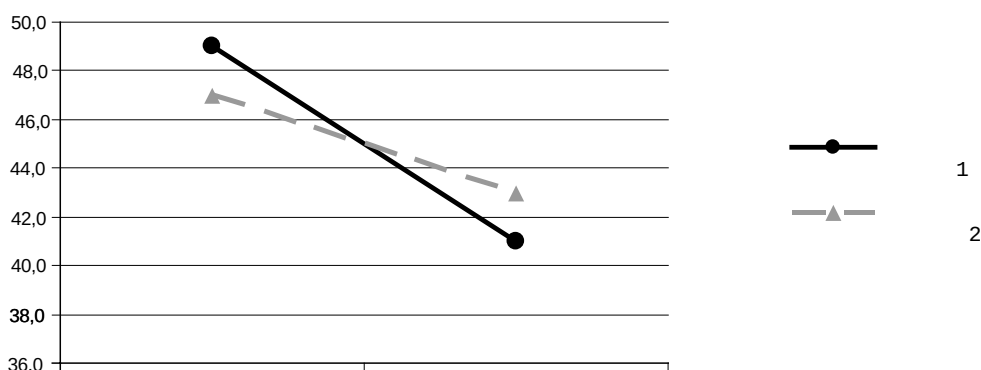


Рис. 2. Сократимость миокарда задних сегментов левого желудочка

Вместе с тем в неповрежденных сегментах ЛЖ (переднебазальном, диафрагмальном и заднебазальном) наблюдали компенсаторный гиперкинез, который, по данным ЭХО-кардиографии, снижался и возвращался к норме через 1-2 недели. Непосредственно после диагностической процедуры селективной КАГ следовало выполнение интервенционной эндоваскулярной процедуры (баллонной ангиопластики и/или стентирования ИОА. Некоторые клиничко-ангиографические характеристики в изученных группах больных представлены в табл. 2.

Таблица 2. Исходные клиничко-ангиографические и процедуральные данные

В 95 % случаев внутри- и межсистемный коллатеральный кровоток у обследуемых пациентов отсутствовал. Лишь у одного пациента первой группы отмечали наличие 1-й степени коллатерального заполнения дистального русла окклюзированной

артерии по межсистемным коллатералям. Процедура ТЛАП выполняли в среднем через $5,1 \pm 0,5$ час. от начала ангинозного приступа в первой группе и через $4,9 \pm 0,4$ часа от начала во второй группе (различия статистически недостоверны). Во всех случаях процедура ангиопластики была успешной: отсутствовала угрожающая диссекция, эмболизация дистального русла, не наблюдали замедления антеградного кровотока. Средний расход контрастного вещества в группах был примерно одинаков. Реканализацию коронарной артерии выполняли гидрофильными проводниками. Для адекватной оценки ангиометрических характеристик окклюзии проводили преддилатацию баллоном диаметром 1,5-2,0 мм. После этого проводили анализ пораженного участка с помощью цифровой компьютерной ангиографии с последующим выбором баллона необходимого диаметра и достижением адекватного ангиографического результата. После выполнения процедуры больных в течение 1-2 суток наблюдали в блоке интенсивной терапии, затем их переводили в кардиологическое отделение.

У всех исследуемых пациентов течение заболевания на госпитальном этапе было гладким, серьезных осложнений не отмечали. Пациенты получали принятую в центре медикаментозную терапию. Различий в исследуемых группах по антиангинальной терапии на госпитальном периоде ОИМ не наблюдали (табл. 3).

	1-я группа	2-я группа	p
Средний диаметр сосуда, мм	$3,5 \pm 0,3$	$3,3 \pm 0,4$	нд
Средняя протяженность окклюзии, мм	23 ± 6	24 ± 6	
Среднее количество пораженных артерий	$1,3 \pm 0,3$	$1,2 \pm 0,4$	
Наличие коллатералей, %	10	0	
Преддилатация, %	100	100	
Среднее время процедуры, мин	67 ± 11	71 ± 12	
Среднее время скопии, мин	$20,9 \pm 6,8$	$18,3 \pm 5,9$	
Средний расход контраста, мл	327 ± 56	348 ± 69	
Ангиографический успех, %	100	100	
Осложнения процедуры, %	0	0	
Летальность, %	0	0	

Таблица 3. Медикаментозная терапия в изученных группах, %

Дезагрегантная терапия после выполненной эндоваскулярной процедуры была стандартной: тиклопидин в дозировке 500 мг/сут в течение месяца и постоянно аспирин 100 мг/сут.

Через неделю после эндоваскулярной процедуры всем больным проводили повторное ЭХО-кар-

Группа препаратов	1-я группа	2-я группа	р
Нитраты	90±31	80±42	нд
β-Блокаторы	80±42	80±42	
Антагонисты Са	50±52	40±51	
Антиагинальные препараты:			
одной группы	0	0	
двух групп	60±50	70±48	
трех групп	40±51	30±48	

диографическое обследование, а спустя 10 дней — при отсутствии противопоказаний оценивали толерантность к физической нагрузке. Пациентам с осложнившимся развитием аневризмы передней стенки ЛЖ пробу с физической нагрузкой не проводили. Данные исследований представлены в табл. 4, 5.

Таблица 4. Сократимость ЛЖ по данным ЭХО-КГ в изученных группах

Таким образом, в первой группе не наблюдали какой-либо динамики показателей ФВ ЛЖ по сравнению с исходными (по данным ЭХО-кардиографического исследования), тогда как во второй группе отмечали снижение ФВ в среднем на 12 % (разли-

	1-я группа	2-я группа	р
ФВ ЛЖ, %	47±8	35±7	<0,05
Аневризма ЛЖ, %	2	6	

чия достоверны $p < 0,05$). Аневризму ЛЖ в первой группе наблюдали у двух больных тогда как во второй группе наличие аневризмы левого желудочка отмечали достоверно чаще — у 6 пациентов ($p < 0,05$).

Таблица 5. Данные велоэргометрии в изученных группах

Как видно из таблицы, изучение толерантности к физической нагрузке проводили восьми пациентам в первой и четырем пациентам во второй группе. Более высокую толерантность к физической нагрузке на-

	1-я группа	2-я группа	р
Количество больных, человек	8	4	
Средняя толерантность к физической нагрузке, Вт	94±16	50±20	нд

блюдали в первой группе, однако различия из-за малого количества наблюдений недостоверны.

Известно, что исследование некоторых компонентов крови может дать важную информацию как о качественных, так и о количественных характеристиках ишемического повреждения миокарда [10]. Наиболее важными из них являются тропонины — белки, локализующиеся на тонких миофиламентах сократительного аппарата кардиомиоцитов. Тропоновый комплекс состоит из трех компонентов — тропонинов С, Т, I. Кардиальные тропонины Т и I являются специфичными белками повреждения кардиомиоцитов, имеющими приблизительно одинаковую чувствительность и специфичность [11, 12]. Минимальное время повышения тропонина после окклюзии ИОА составляет 4–6 часов [12, 13]. В исследовании первый забор крови на маркеры повреждения в момент реканализации ИОА. Диапазон значений концентраций тропонина I в крови колебался в изученных группах от 0 до 20 нг/мл в среднем составлял 9 ± 5 нг/мл в первой группе против 13 ± 6 нг/мл в группе контроля (различия статистически недостоверны). Поскольку задачей нашего исследования было выяснение влияния внутрикоронарного введения фосфокреатина на реперфузионное повреждение кардиомиоцитов при ТЛАП ИОА в остром периоде развития инфаркта миокарда, то вторую контрольную точку забора крови определяли через 12 часов как максимум повышения концентраций тропонина после реперфузии ИОА [13, 14]. Третью контрольную точку забора ферментов осуществляли спустя 24 часа. Концентрация диагностического белка в изученных группах достоверно различалась ($p < 0,05$), (рис. 3).

Из представленного рисунка видно, что в первой группе наблюдали более чем десятикратное снижение уровня концентрации тропонина I по сравнению с контролем ($p < 0,05$), что объективно может свидетельствовать о меньшем повреждении

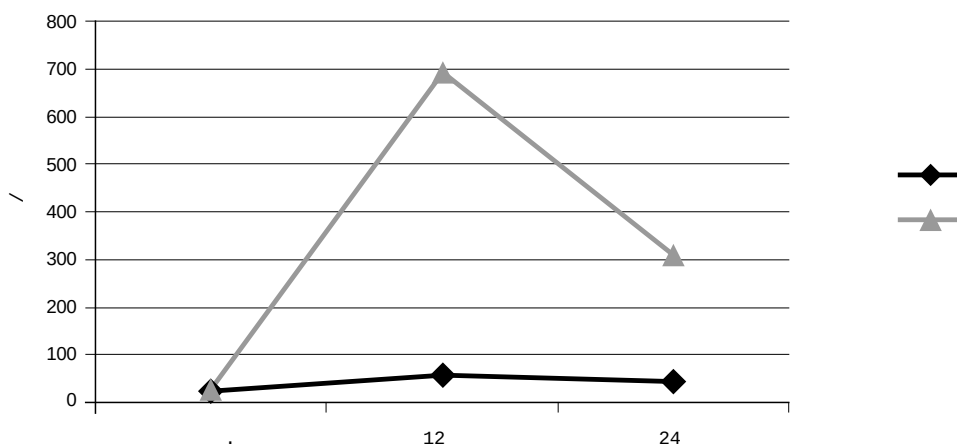


Рис. 3. Динамика изменения абсолютной концентрации тропонина I в исследуемых группах

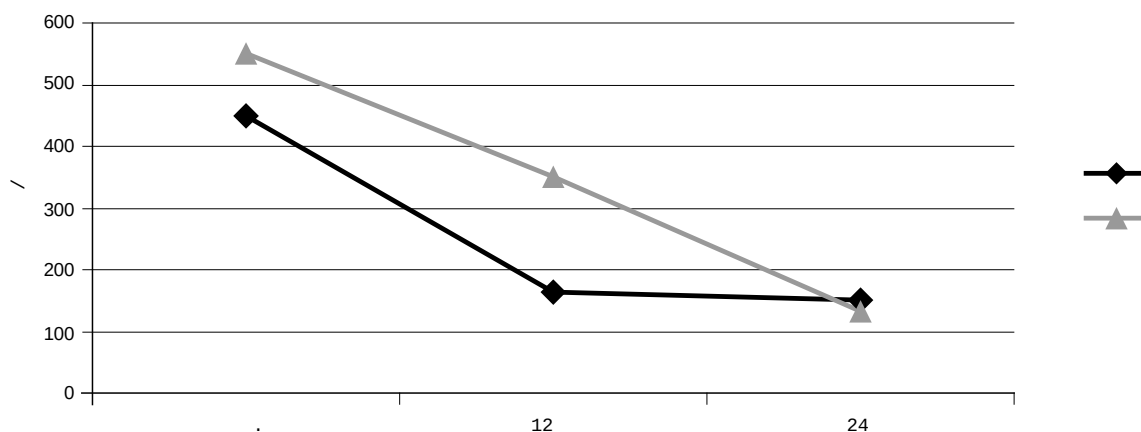


Рис. 4. Динамика изменения абсолютной концентрации миоглобина в исследуемых группах

кардиомиоцитов [15], тогда как во второй группе отмечали закономерную динамику повышения кардиоспецифичных ферментов (вследствие реперфузионного повреждения кардиомиоцитов), свидетельствующих о восстановлении кровотока в ИОА [7].

Чувствительным маркером неспецифического повреждения миокарда служит также миоглобин. Динамика изменения концентрации миоглобина как биохимического маркера, наиболее рано повышающегося при развитии ОИМ, представлена на рисунке 4.

Исходный уровень миоглобина, был приблизительно равен в двух группах (достоверных различий не отмечали $p > 0,05$), тогда как на второй контрольной точке отмечали тенденцию к снижению концентрации миоглобина в первой группе по сравнению со второй группой ($p > 0,05$).

Заключение

Множество лекарственных препаратов и методов защиты было использовано для протекции мышцы сердца при острой ишемии и инфаркте, среди них важное место занимает фосфокреатин. Известно, что при экзогенном введении фосфокреатина благоприятно влиял на ограничение зоны повреждения и защиту миокарда как при острой ишемии миокарда, так и при остром инфаркте [15, 16]. Это связано с выраженными кардиопротективными свойствами препарата в результате стабилизации сарколемальной мембраны кардиомиоцитов, препятствия развития гипоксемической контрактуры миокарда улучшения микроциркуляции миокарда в зоне поражения. Однако во всех этих работах проводили только системное (внутривенное) введение препарата. Учитывая фармакодинамику лекарственной формы фосфокреатина, можно предположить, что количество активного вещества, попадающего в зону некроза, невелико, так как ввиду окклюзии венечных артерий, кровоснабжающих инфарктированную область, препарат должен попадать в этот очаг либо окольными путями, либо вообще не попадать. В связи с этим возникла идея внутрикоронарного введения препарата сразу после реканализации инфарктотвержденной коронар-

ной артерии для ограничения размеров инфаркта и уменьшения реперфузионного повреждения миокарда. В результате было получено более чем десятикратное достоверное снижение уровня концентрации специфического маркера некроза кардиомиоцитов тропонина I в группе с внутрикоронарным введением фосфокреатина по сравнению с контрольной группой. А также отмечали более благоприятную клиническую картину на госпитальном этапе в группе с внутрикоронарным введением фосфокреатина.

Таким образом, проведенное исследование позволяет сделать вывод о возможном положительном влиянии внутрикоронарного введения макроэрга фосфокреатина на реперфузионное повреждение миокарда и предупреждение некроза гибернирующего миокарда после восстановления антеградного кровотока в инфарктотвержденной коронарной артерии в первые часы развития ОИМ. Окончательное подтверждение этой концепции возможно после дальнейшего накопления материала.

Список литературы

1. Струков А.Н., Серов В.В. Патологическая анатомия человека. — М., Медицина, 1993, с. 98.
2. Спиридакис Н. Физиология и патофизиология сердца. т. 2: — М., Медицина, 1988, с. 348-349.
3. Биленко М.В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов: — М., Медицина, 1989.
4. Сыркин А.Л. Инфаркт миокарда: — М., Медицина, 1991, с. 38-40.
5. Корпачева О.В., Висков Р.В. и др. Патогенез и клиника экстремальных состояний//Материалы научно-практической конференции. — Омск, 1998.
6. Иоселиани Д.Г., Филатов А.А., Роган С.В. и др. Восстановление кровотока в инфарктотвержденной венечной артерии при остром инфаркте миокарда: эффективно или только эффектно?//Международный журнал интервенционной кардиологии. — М., 2003, № 1, с. 33.
7. Stewart J.T., French J.K. et al. Early noninvasive identification of failed reperfusion after thrombolysis in acute MI J. Am. Coll. Cardiol., 1998, 31, 1499-1505
8. The EMIR-FR GROUP. Effect of 48-h intravenous trimetazidine on short- and long-term outcome of patients with acute

myocardial infarction, with and without thrombolytic therapy. Eur. Heart J., 1000,21,1537-1546.

9. Биленко М.В. Теоретические и экспериментальные обоснования применения антиоксидантной терапии для профилактики острых ишемических повреждений в органах. — М., Наука, 1982, с. 195-213.

10. Ravkilde J., Horder M., Gerhardt W. et al. The predictive value of cardiac troponin T in serum of patients suspected of acute myocardial infarction. Scand. J. Clin. Invest., 1993, 53, 677-85.

11. Plebani M, Zaninotto M. Diagnostic strategies in myocardial infarction using myoglobin measurement. Eur.J.Cardiol., 1998, 19 (Suppl. N), 12-15.

12. Chapelle J.P. Cardiac troponin J and troponin T: recent players in the field of myocardial markers. Clin. Chem. Lab. Med., 1999, 37 (1),11-20

13. Филиппенко М.Б., Староверов И.И. и др. Определение сердечного тропонина Т и массы креатинкиназы в диагностике острого инфаркта миокарда.//Кардиология, 2001, № 3, с. 17-20.

14. Katus H.A., Remppis A., Scheffold T. et al. Intracellular compartmentation of cardiac troponin T and its release kinetics in patients with reperfused and nonreperfused myocardial infarction. Am. J. Cardiol., 1991, 67(16),1360-1367.

15. Голиков А.П., Рябинин В.А., Павлов В.А. и др. Терапевтические возможности применения фосфокреатина при осложненном инфаркте миокарда.//Кардиология, 1987, № 5, с. 50-53.

16. Голиков А.П., Рябинин В.А., Голиков П.П. и др. Эффективность эноксипина и неотона при нестабильной стенокардии.//Тер. архив, 1996, № 1, с. 33.