

РОЛЬ ВОССТАНОВЛЕНИЯ КОРОНАРНОГО КРОВОТОКА И ОПТИМИЗАЦИИ МЕТАБОЛИЗМА КАРДИОМИОЦИТОВ В ЛЕЧЕНИИ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ АРИТМИЙ ВЫСОКИХ ГРАДАЦИЙ ИШЕМИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА

Трешкур Т.В. *, Татарина А.А., Пармон Е.В., Рыжкова Д.В., Шляхто Е.В.

Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им.В.А.Алмазова МЗ и СР, Санкт-Петербург.

Резюме

Цель исследования — оценить антиаритмическую (АА) эффективность реваскуляризации миокарда (РМ) и определить АА возможности Мексикора (М) в комплексном лечении больных ИБС и желудочковыми аритмиями (ЖА) высоких градаций ишемического генеза. У 34 больных в соответствии с клинико-инструментальными и ангиографическими данными была выполнена РМ, а у 20 — вследствие отсутствия клинико-ангиографических показаний к РМ или отказа от ее проведения — была скорректирована и продолжена консервативная терапия, к которой был добавлен М (300 мг/сут). АА эффективность РМ и М оценивалась по результатам холтеровского мониторирования ЭКГ, нагрузочных проб и радионуклидных методов (на фоне лечения М). Было выявлено, что АА эффективность РМ, вне зависимости от вида хирургического вмешательства, высока в ранние сроки после операции (79,4%), а затем снижается в течение 12 месяцев до 55,8%. У пациентов, которым РМ не выполнялась, М также обладал выраженным АА эффектом (75-100%). Таким образом, улучшение миокардиального кровоснабжения и метаболизма отвечает принципам комплексного этиопатогенетического лечения ЖА ишемического генеза.

Ключевые слова: желудочковые аритмии высоких градаций, ишемический генез, комплексное этиопатогенетическое лечение, улучшение миокардиального кровоснабжения и метаболизма, роль Мексикора.

Несмотря на значительный прогресс в медикаментозном и хирургическом лечении, ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается ведущей причиной внезапной аритмической смерти (ВАС). Это обусловлено тем, что одним из наиболее опасных осложнений ИБС являются различные желудочковые аритмии (ЖА), которые при определенных условиях могут трансформироваться в фибрилляцию желудочков (ФЖ). ЖА высоких градаций (частые одиночные, парные желудочковые эктопические комплексы (ЖЭК) и неустойчивая желудочковая тахикардия (ЖТ)) представляют собой важнейший маркер (и проявление) электрической нестабильности миокарда (ЭНМ) [4,5,7], хотя до сих пор общепринятого определения электрической нестабильности нет. Вероятность развития ВАС в общей популяции составляет 0,1-0,2%, а при сопутствующей ЖА ишемии миокарда риск ВАС возрастает в десятки раз [9, 14, 31], однако степень риска ВАС у больных ИБС с ЖА неодинакова.

Основываясь на результатах проводимых исследований, наиболее изученными являются желудочковые нарушения ритма при остром инфаркте миокарда (ИМ). В то же время вопрос о прогностической роли ЖА при хронических формах ИБС и сохранной фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) остается и по настоящее время открытым.

Для возникновения ЖА требуется сочетание нескольких причин, предрасполагающих к ЭНМ: наличие субстрата (участки гибернирующего миокарда, рубцовые изменения миокарда, диффузный кардиосклероз) и триггерного фактора (дисфункция автономной

нервной системы, транзиторная ишемия миокарда) [45]. В ишемизированном миокарде снижение рН менее 6.0, увеличение интерстициального содержания калия и интрацеллюлярного кальция при сочетании с нейрогуморальными изменениями (локальная аккумуляция катехоламинов) способствуют возникновению электрофизиологических изменений, характеризующихся замедленным проведением, сниженной возбудимостью, пролонгированной рефрактерностью, клеточным разобщением и генерацией спонтанной электрической активности [25,46]. Другие метаболические изменения — накопление свободных жирных кислот (ЖК), образование лизофосфолипидов, снижение глюкозы в миокарде, также может приводить к ЭНМ и развитию нарушений ритма [35].

За последние 50 лет предложено немало классификаций аритмий, в большинстве которых ЖА характеризуются лишь морфо-количественными признаками вне временной связи с клинической ситуацией [23,24,27,30,34]. Так сложилось, что все ЖА при ИБС многими исследователями “a priori” относят к “ишемическим”, несмотря на то, что этиопатогенез ЖА носит многофакторный характер. Поэтому есть и особое мнение — считать истинно ишемическими те ЖА, где доказана четкая временная зависимость возникновения желудочковой эктопии от транзиторной (или обратной) ишемии миокарда [15,37]. Доказательством того, что именно эти аритмии прогностически неблагоприятны, может послужить факт почти 20% случаев ВАС в группе пациентов ИБС и ишемическими ЖА, не получавших адекватной терапии [8,14]. Эти данные вполне

согласуются с результатами других исследователей, которые обнаружили, что у больных ИБС и нагрузочными ЖА летальность была в 3 раза выше, чем у больных без аритмий при физической нагрузке (ФН) [9]. В то же время есть исследования, в которых не было получено убедительных данных о роли транзиторных эпизодов ишемии миокарда в аритмогенезе у больных ИБС [19].

В настоящее время преимущественным скрининговым методом обследования больных с ИБС и ЖА является холтеровское мониторирование (ХМ) ЭКГ. В отношении диагностической роли нагрузочных проб при ЖА в отечественной литературе остается неопределенность, продиктованная с одной стороны, укоренившимся мнением о том, что ЖА являются относительным противопоказанием к пробе с ФН [1], а с другой — высказываются большие сомнения о значимости обнаружения ЖЭК при субмаксимальной частоте сердечных сокращений [12]. Однако, немаловажно, что в АСС/АНА рекомендациях по ведению пациентов с ЖА и профилактике ВАС нагрузочная проба у больных с ЖА находится на уровне I класса показаний и ее задачей является как выявление ишемии миокарда, провоцирующей ЖА, так и индуцирование ЖА с оценкой характера ее поведения в ходе стресс-теста, связи с болевым синдромом и транзиторной ишемией. Все перечисленное не так часто удается сделать при ХМ ЭКГ. Таким образом, именно нагрузочная проба, особенно парная фармакологическая, например, с нитроглицерином, может помочь отличить истинно “ишемические” ЖА от “неишемических” у больных ИБС (патент на изобретение № 2280402 Трешкур Т.В. и соавт. “Способ диагностики ишемических желудочковых нарушений ритма у больных ишемической болезнью сердца” от 27 июля 2006 г.)

Современные принципы лечения пациентов с ЖА при ИБС, в первую очередь направленные на препятствие прогрессированию структурного заболевания миокарда, лежащего в основе ЖА, включают в себя медикаментозную, в том числе, антиаритмическую (АА) терапию, хирургическую реваскуляризацию миокарда (РМ), радиочастотную катетерную абляцию и имплантацию кардиовертера-дефибриллятора.

Как ни странно, в ходе многочисленных исследований, изучающих электрофизиологические механизмы, ответственные за развитие устойчивой ЖТ/ФЖ, ни I, ни III класс АА препаратов не продемонстрировали снижение общей и внезапной смертности у пациентов с высоким риском [20,21,38]. Вероятно, это связано с тем, что АА терапия носит симптоматический характер и не воздействует на причинный фактор аритмий. Идея о том, что в лечении коронарогенных ЖА предпочтение должно принадлежать препаратам, вмешивающимся в фундаментальные биохимические, ишемические, метаболические, фибротические процессы, лежащие в основе ЖА, — бета-блокаторам, статинам,

ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента, антагонистам альдостерона, дезагрегантам, препаратам, содержащим полиненасыщенные незаменимые жирные кислоты класса омега-3 — существует достаточно давно. Поэтому все большее внимание уделяется так называемой *upstream-терапии*, или терапии, ориентированной на выявление первопричины аритмии. Так, неоднократно предпринимались попытки использования препаратов, улучшающих обмен веществ в миокарде: начиная от глюкозо-калий-инсулиновой смеси, поляризующей смеси, полиненасыщенных жирных кислот и заканчивая специфическими модуляторами метаболизма, такими как сукцинатсодержащие препараты (мексикор, реамберин), ингибиторы g-бутиробетаин-гидроксилазы (милдронат), производные пиперазина (триметазидин, ранолазин) [2,6,18,29,36]. Так как причина истинно ишемических ЖА у больных ИБС в первую очередь обусловлена каскадом нарушений метаболизма, связанных с ишемией миокарда, то оправданно предполагать, что оптимизация метаболизма кардиомиоцитов, находящихся в условиях гипоксии и образующих очаг аритмогенеза, может привести к изменению его электрофизиологических функций. Одним из немногих метаболических цитопротекторов, показавших АА активность в условиях экспериментальной острой ишемии миокарда, является отечественный препарат Мексикор [2,10,13]. Входящий в состав препарата эмоксипин проявляет мощное антиоксидантное и цитопротекторное действие в отношении клеток миокарда. В митохондриальном матриксе сукцинат вступает в цикл Кребса и, таким образом, Мексикор способствует поддержанию выработки АТФ в процессе окислительного фосфорилирования даже в отсутствие необходимого количества ацетил-КоА, недостаток которого развивается при ишемии. То есть сукцинат придает препарату выраженную антигипоксическую активность Мексикора, “переключая” кардиомиоциты при нарушениях оксигенации с кислородозатратного глюкозного пути энергообеспечения на более экономный, жирнокислотный режим. Кроме того, препятствуя дегенерации NO (благодаря эмоксипину), Мексикор повышает эффективность фармакотерапии стенокардии при сочетанном назначении с нитратами и ингибиторами АПФ. Кроме того, использование Мексикора способствует торможению процессов свободнорадикального окисления, активирующегося при реперфузии ишемизированных тканей, и тем самым защищает их от последствий окислительного стресса.

Наряду с медикаментозной терапией больных ИБС в настоящее время прочные позиции заняло хирургическое лечение заболевания: коронарное шунтирование (КШ) и чрескожные коронарные вмешательства (транскатетерная баллонная коронарная ангиопластика, стентирование) (ЧКВ) [3,42,44]. Вполне обосновано ожидать, что РМ посредством улучшения коронарного кровотока, уменьшения или устранения миокардаль-

ной ишемии и восстановления функции ЛЖ может иметь благоприятный АА эффект, что уже отмечено в ряде работ — снижение частоты и комплексности ЖА, а у некоторых пациентов вплоть до их полного исчезновения после РМ [16, 26, 39, 45].

Тем не менее, влияние РМ на субстрат и триггер аритмии ишемического генеза, АА эффективность РМ и факторы, на нее действующие, до сих пор дискуссионны. Следует обратить внимание на то, что контролируемые клинические исследования с оценкой эффекта РМ на ЖТ и ФЖ не проводились, и в нашем распоряжении находятся лишь противоречивые результаты когортных и пилотных исследований, что подпитывает актуальность дальнейших работ в этом направлении. Так, Berntsen R.F. и соотр. и Manolis A.S. с соотр. показали, что даже жизнеугрожающие ЖА, такие как устойчивая ЖТ и ФЖ, индуцированные при достижении максимально допустимой ФН, которым предшествовала ишемия миокарда, могут быть устранены только с помощью РМ без потребности в применении АА терапии [22, 32]. Однако этому противоречат результаты исследования Rotman B. и коллег, которые изучали динамику ЖА у больных после ЧКВ, КШ, на медикаментозной терапии и не выявили влияния РМ на ЖА [40]. При анализе причин неэффективности РМ, оказалось, что у больных с сохранением ЖА после КШ исходно были более выраженные сегментарные нарушения сократимости ЛЖ, ниже ФВ ЛЖ, а также сохранялась резидуальная ишемия миокарда в ходе пробы с ФН, проведенной в послеоперационном периоде [43]. На противоречия результатов могут влиять и способы определения эффективности метода лечения (по динамике объективных данных в ходе нагрузочных проб, ХМ ЭКГ или по индуцируемости ЖА различных градаций при электрофизиологическом исследовании), и длительность периода наблюдения [22, 32], и категории включенных в исследование больных. Изучая эффективность РМ в отношении излечения ЖА, авторы крайне редко анализировали ее в зависимости от полноты РМ.

Таким образом, несмотря на большое количество проведенных исследований среди больных ИБС и ЖА, результаты их как противоречивы, так и не окончательны, а вопрос о клиническом смысле ЖА до сих пор является предметом дискуссии. Проблема ведения пациентов с ЖА, особенно высоких градаций, у больных ИБС, несмотря на достижения в разработке новых АА препаратов, успехи хирургического лечения ИБС, хирургии аритмий и имплантируемых устройств, по-прежнему остается нерешенной и актуальной.

На этапе планирования работы мы выдвинули две гипотезы, касающиеся лечения ЖА ишемического генеза, направленного на устранение или коррекцию главной причины аритмии и, следовательно, отвечающего этиопатогенетическому принципу. С одной стороны, мы предположили, что роль восстановления коро-

нарного кровотока хирургическим методом будет определяющей в лечении ЖА, когда очаг аритмогенеза находится в непосредственной близости к зоне ишемии миокарда. С другой стороны, мы полагали, что улучшение метаболизма в ишемизированной области, в частности, с помощью Мексикора, также может скорректировать главную причину ЖА ишемического генеза у больных, которым РМ не выполнялась. Эффект РМ и Мексикора изучался в разных группах в целях корректной оценки истинных влияний хирургического восстановления коронарного и цитопротекции на ЖА, субстратом и/или триггером которых является ишемия миокарда.

Цель исследования — оценить антиаритмическую эффективность РМ и определить антиаритмические возможности Мексикора в комплексном лечении больных ИБС и ЖА высоких градаций ишемического генеза.

Материал и методы

В исследование было включено 54 пациента с ИБС, преимущественно со стенокардией напряжения II и III функционального класса (ф.к.) и ЖА высоких градаций ишемического генеза, зарегистрированных при проведении ХМ ЭКГ и/или в ходе нагрузочной пробы, которые составили 2 группы наблюдения.

В I группу вошли 34 человека, которым в соответствии с клиническими данными и результатами неинвазивных методов обследования, было показано проведение коронароангиографии (КАГ) с дальнейшей РМ с помощью того или иного вида хирургического вмешательства (ЧКВ или КШ). Средний возраст пациентов (85% — мужчины) составил $57,1 \pm 9,3$ года. ИМ в анамнезе перенесли 44,1% пациентов, в том числе, 13,3% — с зубцом Q.

II группу составили 20 больных ИБС (65% — мужчины, средний возраст — $49,5 \pm 11,5$ года, ИМ в анамнезе — у 40% пациентов), которым в соответствии с результатами КАГ, особенностями коронарного русла и клинической картиной заболевания РМ не была выполнена либо пациенты от нее отказались. Всем пациентам данной группы к индивидуально подобранной медикаментозной терапии (бета-адреноблокаторы, нитраты, гиполипидемические и антигипертензивные средства, дезагреганты) был добавлен Мексикор в суточной дозе 300 мг, лечение которым продолжалось 2 месяца.

Критериями исключения были стенокардия напряжения и хроническая сердечная недостаточность (ХСН) IV ф.к., нестабильная стенокардия, острая стадия ИМ перед операционным вмешательством, аневризма ЛЖ, ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, а также терапия витамином В6, триметазидином или милдронатом в течение предшествующего I месяца.

Обследование включало общеклинический осмотр, ХМ ЭКГ, нагрузочную пробу (по стандартному протоколу Bruce), эхокардиографию. Следует отметить, что

нагрузочные пробы для подтверждения воспроизводимости результатов исходно проводились дважды: в разные дни, в утренние часы до приема антиангинальных препаратов.

Для больных I группы в соответствии с протоколом исследования плановые визиты осуществлялись до РМ, а затем в послеоперационном периоде: через 2-3 недели, 6 и 12 месяцев.

Пациентам II группы помимо вышеуказанных обследований были выполнены радионуклидные методы исследования (в ФГУ “Российский научный центр радиологии и хирургических технологий” Минздравсоцразвития России): однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда (ОФЭКТ) и позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) для оценки перфузии и метаболизма миокарда. Исследования проводилось на однофотонном эмиссионном компьютерном томографе (Ecam 71.61 фирмы “Siemens”) и позитронном эмиссионном томографе “Ecat-Exact-47” фирмы “Siemens”. До начала терапии Мексикором всем пациентам выполнялось исследование перфузии миокарда в покое и при ФН. Из них 17 пациентам была выполнена ОФЭКТ с ^{99m}Tc -тетрафосмином и 3 – ПЭТ с ^{13}N -аммонием. Анализ результатов осуществлялся по срезам ЛЖ, выполненным по трем его осям. Топическую оценку проводили в соответствии с 16-сегментарной моделью ЛЖ. Оценка состояния перфузии миокарда выполнялась на основании уровня аккумуляции радиофармакологического препарата (РФП) в миокарде ЛЖ с использованием 4-х балльной шкалы: 1 – нормальная аккумуляция перфузионного РФП (захват РФП более 70% от максимального включения в миокард), 2 – умеренно выраженные дефекты перфузии (от 50% до 70%), 3 – значительно выраженные дефекты перфузии (от 25% до 50%), 4 – перфузионные участки (от 0% до 25%).

ПЭТ с ^{11}C -бутиратом натрия (^{11}C -БН) – синтетическим аналогом короткоцепочечной жирной кислоты выполнялась для оценки метаболизма ЖК в миокарде дважды: исходно и на фоне терапии М [11]. Для получения изображения, характеризующего захват ^{11}C -БН миокардом (1-й скан) суммировались кадры от момента окончания прохождения болюса до конца фазы накопления (3-4 минуты от момента введения РФП). Томограммы, отражающие скорость выведения РФП из миокарда (2-й скан) получались суммированием последних кадров (с 21 по 22 минуту от момента введения РФП). Для интерпретации полученных результатов применялся полуколичественный анализ, с помощью которого вычислялся параметр “% выведения РФП”, который косвенно отражает скорость утилизации ЖК в различных участках миокарда. Процент выведения РФП из миокарда представлял собой отношение разности SUV над зоной интереса на 1 скане и SUV над зоной интереса на 2 скане к SUV над зоной интереса на 1 скане выраженный в процентах. Величина SUV

(Standardized Uptake Value, $\text{имп/мКи} \times \text{кг}$) – отношение среднего значения величины накопления РФП в зоне интереса к введенной дозе и массе пациента.

За критерии АА эффективности были приняты: уменьшение числа одиночных ЖЭК при ХМ ЭКГ минимум на 75%, парных ЖЭК – на 90%, эпизодов ЖТ – на 100% [17,41], а также предотвращение индуцирования ЖА высокой комплексности (парных ЖЭК, эпизодов ЖТ) в ходе нагрузочной пробы. Под антиишемической эффективностью подразумевалось повышение толерантности к ФН, отсутствие ангинозного синдрома и ишемических изменений сегмента ST при ХМ ЭКГ и в ходе тредмил-теста.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием прикладных статистических программ Statistica for Windows ver 7.0. Критерий значимости статистических методов устанавливался на уровне $p=0,05$.

Результаты и обсуждение

У всех пациентов были зарегистрированы ЖА высоких градаций: частые (более 30/час), полиморфные одиночные ЖЭК, парные, полиморфные ЖЭК, пароксизмы ЖТ (по классификации В. Lown, в модификации Ryan, 1975, Myerburg, 1984, 2001). По классификации J.T.Bigger (1984), они относились к потенциально опасным формам ЖА. По данным нагрузочного тестирования и ХМ ЭКГ, у всех пациентов нарушения ритма носили ишемический генез: возникали и/или прогрессировали при нагрузке, сопровождались ишемическими изменениями сегмента ST и ангинозным синдромом. В тех случаях, когда отсутствовали клинико-электрокардиографические признаки ишемии миокарда, а ЖА являлись единственными критериями прекращения пробы с ФН, выполнялась проба с нитроглицерином, которая была положительна.

В I группе при ХМ ЭКГ и в ходе нагрузочной пробы у 26,5% пациентов регистрировались только одиночные ЖЭК (частые, полиморфные), у 23,5% встречались и парные ЖЭК, а у 50%, помимо одиночных и парных ЖЭК, регистрировались пароксизмы неустойчивой ЖТ. При ХМ ЭКГ среднесуточное количество одиночных ЖЭК составило $2528,2 \pm 499,3$ /сутки, парных ЖЭК – $21,4 \pm 15,1$ /сутки, ЖТ – $1,06 \pm 0,07$ /сутки. Встречаемость и количество ЖА различных видов ЖА во II группе представлена в табл. 1. В 61,8% случаев в I группе и в 80% во II-й наблюдались признаки желудочковой парасистолии. Таким образом, у преобладающего числа больных наблюдались ЖА высокой комплексности парасистолической природы.

Во время нагрузочной пробы у всех больных отмечалось возникновение и/или нарастание имеющейся в покое желудочковой эктопической активности, что проявлялось в увеличении количества одиночных, парных ЖЭК и/или появлении пароксизмов неустойчивой ЖТ. При этом в большинстве случаев (в 74,2% в I группе

и в 80,0% — во II-й) нарастание желудочковой эктопии происходило параллельно с увеличением степени выраженности депрессии ST во время ФН, что воспроизводилось при повторных тестах. А в 4 случаях (как в I-й, так и во II группе), когда ЖА высоких градаций (парные ЖЭК или ЖТ) были главной причиной прекращения пробы с ФН и, по сути, опережали другие значимые критерии прекращения теста — клинические или электрокардиографические, выполнялась фармакологическая проба с нитроглицерином. Эффект купирования аритмии, индуцированной нагрузкой нитратами короткого действия, наряду с повышением толерантности к ФН, как уже указывалось и выше, был еще одним аргументом в пользу ишемического происхождения ЖА, так как опосредованный АА эффект нитратов может свидетельствовать в пользу предположения о близости очагов желудочковой эктопической активности и ишемии.

ФВ ЛЖ у больных I группы в среднем составила $55,8 \pm 9,3\%$, при этом у 47,1% пациентов наблюдалась систолическая, а у 12% — диастолическая дисфункция ЛЖ. Во II группе ФВ ЛЖ — $44,7 \pm 3,9\%$, а соотношение больных с систолической и диастолической дисфункцией ЛЖ было сопоставимо с I группой.

По данным КАГ почти у половины больных I группы (55,9%) было выявлено многососудистое атеросклеротическое поражение коронарного русла. Принимая во внимание клинические данные и результаты КАГ, были определены показания к проведению того или иного вида хирургического лечения ИБС: 58,8% больных было выполнено ЧКВ, а 41,2% — КШ; полная РМ была достигнута в 61,6% случаев, неполная — в 38,4%. Во II группе однососудистое поражение коронарного русла было выявлено в 65,0% случаев, двухсосудистое — в 20,0%, многососудистое — в 15,0%. РМ не выполнялась вследствие отказа пациентов от операции или особенностей поражения коронарного русла.

После проведения РМ отмечалось снижение комплексности ЖА преимущественно за счет отсутствия у пациентов пароксизмов ЖТ (в 2,5 раза снизилось число больных с пароксизмами ЖТ). Наряду с этим у 3 больных наблюдалось полное подавление желудочковой эктопической активности в раннем (после ЧКВ) и отдаленном (после КШ) послеоперационном периоде.

Что касается количественных изменений ЖА, зарегистрированных при ХМ ЭКГ после РМ, то были получены следующие результаты. В отношении одиночных ЖЭК было выявлено статистически значимое ($p=0,01$) снижение их количества, которое не зависело от вида операции ($p=0,58$). Также была обнаружена тенденция к большему снижению количества одиночных ЖЭК в случаях выполнения полной РМ, чем при неполной. Наименьшее количество парных ЖЭК и пароксизмов ЖТ наблюдалось через 12 месяцев после РМ (и ЧКВ и КШ), хотя это снижение и не достигло статической значимости.

При анализе динамики ЖА в ходе нагрузочного тестирования в послеоперационном периоде, по сравнению с исходными данными, оказалось, что после РМ (как полной, так и неполной) имело место статистически значимое снижение числа больных с индуцируемыми нагрузкой ЖА ($p=0,0001$) и, соответственно, увеличение числа больных с отсутствием ЖА в ходе нагрузки ($p=0,001$). У больных, у которых продолжали индуцироваться ЖА при ФН после РМ, проба с нитроглицерином была положительная, что подтверждало их ишемический генез, несмотря на отсутствие явных признаков ишемии миокарда.

При рассмотрении АА эффективности РМ по сочетанию указанных выше критериев при ХМ ЭКГ и нагрузочных пробах (без учета особенностей количественных и качественных изменений аритмий) было выявлено, что она была высока в раннем послеоперационном периоде (79,4%), при этом после КШ была несколько выше, чем после ЧКВ (87,5% против 75,0%). В остальных случаях имел место только положительный эффект РМ в отношении ишемии миокарда. Через 6 месяцев после операции было отмечено снижение АА эффективности РМ до 64,7%, а через 12 месяцев до 55,8%, что на треть меньше по сравнению с ранним послеоперационным периодом. При этом почти у половины больных, у которых не был достигнут эффект в отношении ЖА, РМ была неполной.

Не исключено, что высокую АА эффективность РМ в раннем послеоперационном периоде и ее постепенное снижение можно объяснить тем, что нагрузочная проба выполнялась только спустя 6 месяцев после операции и, вероятно, поэтому в тот момент эффект РМ полностью не мог быть оценен. Отметим, что по данным литературы у 20–30% пациентов с отсутствием ЖА при ХМ ЭКГ возможность выявить нарушения ритма появляется только при пробе с ФН [7]. В нашем исследовании в ходе нагрузочного теста (по сравнению с ХМЭКГ) более высокие градации ЖА (III–V по Lown) регистрировались в 5–16% случаев.

Почему же не у всех больных с ЖА, в основе возникновения которых лежит транзиторная ишемия миокарда, РМ не всегда имеет благоприятный эффект? В нашем исследовании, включающем коронарогенные ЖА только ишемического генеза, как ни парадоксально, в одних случаях наблюдалась только АА эффективность РМ с сохранением или возобновлением признаков транзиторной ишемии на ЭКГ и болевого синдрома, а в других, наоборот, был достигнут эффект только в лечении ишемии миокарда, но без значимого влияния на ЖА, причем такие ситуации были как при полной, так и неполной РМ. Возможно, в случае неполной РМ была реваскуляризирована именно та артерия, в бассейне которой находился очаг аритмогенеза, а оставшиеся стенозированные артерии сохраняли основу для ишемии миокарда. В случае же полной РМ не исключено, что несмотря на восстановле-

Таблица 1

**Влияние терапии мексикором на частоту встречаемости и количество ишемических
ЖА различной комплексности по результатам ХМ ЭКГ и нагрузочных проб**

Нарушения ритма		До лечения	После лечения	ААЭ	p
Одиочные ЖЭК	количество пациентов, %	20 (100%)	15 (75%)	15 (75%)	< 0,05
	количество в час	189±73,9	67,6±26,1		
Парные ЖЭК	количество пациентов, %	7 (35%)	1 (5%)	6 (95%)	< 0,05
	количество в час	1,14±1,0	0,38±0,37		
Неустойчивая ЖТ	количество пациентов, %	4 (20%)	0 (0%)	4 (100%)	< 0,05
	количество в час	0,25	0		
Полиморфные ЖА	количество пациентов, %	11 (55%)	10 (50%)	0	> 0,05

Примечание: ААЭ — антиаритмический эффект, ЖЭК — желудочковые эктопические комплексы.

ние кровотока в магистральных артериях, очаг аритмии поддерживается за счет микроваскулярной дисфункции и фокальной ишемии в очень небольших участках, вызванной преартериальной дисфункцией [33], а также, вероятно, вследствие сохранения метаболических изменений или реперфузионного окислительного стресса в кардиомиоцитах. Вероятно, в дальнейшем (при продолжении исследования) с учетом определения локализации очага аритмии в ходе электрофизиологического исследования или методом неинвазивного поверхностного вычислительного картирования и объективизации микроваскулярной дисфункции можно будет глубже понять причины отсутствия положительного влияния РМ на ЖА и в соответствии с этим оптимизировать тактику ведения больных. Необходимо учитывать, что хотя РМ и направлена на устранение лежащей в основе ЖА ишемии миокарда на макро и микрососудистом уровне, ИБС все же со временем неуклонно прогрессирует как с возобновлением прежних очагов аритмогенеза, так и с формированием новых, и, вероятно, именно это прогрессирование заболевания лежит в основе постепенного снижения эффекта РМ как в лечении ишемии миокарда, так и ЖА.

Для того, чтобы оценить эффект цитопротектора Мексикора в лечении ЖА, мы проанализировали динамику желудочковой эктопии на фоне его двухмесячного приема больными ИБС, которым по ряду причин не выполнялась РМ.

До лечения Мексикором большинство больных субъективно нарушения ритма не ощущали, 7 из 20 пациентов указывали, что перебои и сердцебиение сопровождают стенокардию и провоцируются нагрузкой. В конце лечения Мексикором у 3 пациентов значительно уменьшились перебои и сердцебиения, связанные с ФН, 3 — совсем перестали их ощущать.

Результаты ХМ ЭКГ и нагрузочных проб, проведенного до и после лечения Мексикором, представлены в табл. 1. После двухмесячного курса Мексикора был получен статистически значимый АА эффект, заключающийся в снижении количества и комплексности ЖА как при ХМ ЭКГ, так и при ФН ($p < 0,01$).

При исследовании перфузии миокарда у всех пациентов были выявлены обратимые дефекты перфузии, соответствующие зонам стресс-индуцированной ишемии миокарда. У 8 больных с перенесенным ИМ определялись стабильные дефекты перфузии, соответствующие участкам постинфарктного кардиосклероза. При сопоставлении полученных результатов с данными ПЭТ в зонах стресс-индуцированного нарушения перфузии на I скане наблюдалось снижение захвата ^{11}C -БН по сравнению с участками миокарда, получающими кровоснабжение из ангиографически неизмененных коронарных артерий (интактный миокард). На отсроченных сканах на фоне общего снижения концентрации РФП в сегментах миокарда с нормальной перфузией, нами отмечено замедление выведения радиоактивной метки в участках стресс-индуцированного нарушения перфузии, что объясняется накоплением промежуточных продуктов катаболизма ^{11}C -БН в зоне преходящей ишемии миокарда (рис.1).

На фоне терапии Мексикором аккумуляция и скорость выведения ^{11}C -БН в участках постинфарктного кардиосклероза практически не изменилась, тогда как в сегментах левого желудочка, получающих кровоснабжение из коронарных артерий с гемодинамически значимыми стенозами, у всех больных отмечался достоверный прирост % выведения РФП из миокарда, что свидетельствовало об увеличении эффективности энергетического метаболизма в зонах гипоксии на фоне проводимого лечения. При этом у 5 пациентов отмечалось увеличение % выведения ^{11}C -БН из миокарда до значений, аналогичных интактному миокарду, в котором процент выведения РФП достоверно не изменился (рис. 1). Серия рисунков (2А, 2Б, 3А, 3Б) иллюстрирует результаты ПЭТ у пациента с ишемическими ЖА до и после лечения Мексикором.

Итак, наше предположение о том, что одной из причин истинно ишемических ЖА у больных с ИБС является нарушение окислительного метаболизма, связанное с ишемией миокарда, а его коррекция несет положительный АА эффект, получило свое подтвер-

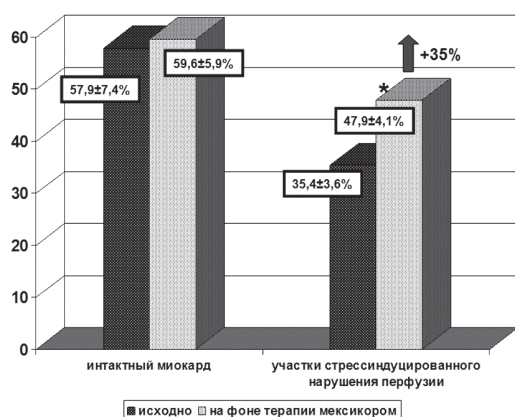


Рис. 1. Динамика среднего значения % выведения РФП из интактного миокарда и участков стресс-индуцированного нарушения перфузии до и после лечения Мексикором.

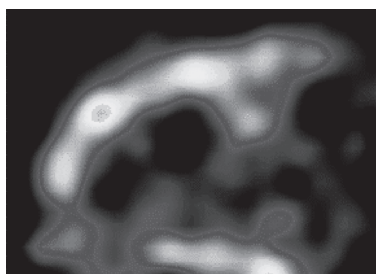


Рис. 2 А. Оценка метаболизма жирных кислот методом ПЭТ с 11С-бутиратом натрия. До лечения Мексикором. 1-й скан, 4-я минута.

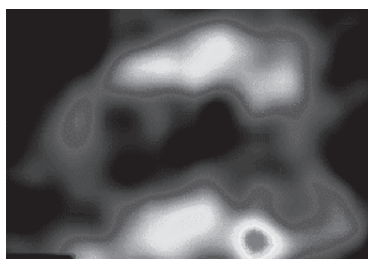


Рис. 2 Б. Оценка метаболизма жирных кислот методом ПЭТ с 11С-бутиратом натрия. До лечения Мексикором. 2-й скан, 21-я минута. Отмечается фиксированный дефект накопления РФП в области в верхушечном сегменте нижней стенки.

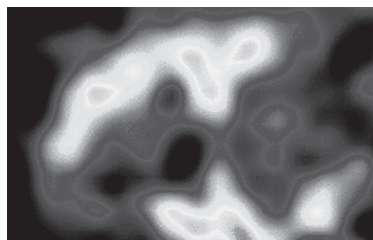


Рис. 3 А. Оценка метаболизма жирных кислот методом ПЭТ с 11С-бутиратом натрия. На фоне лечения Мексикором. 1-й скан, 4-я минута. Отмечается улучшение окислительного метаболизма миокарда.

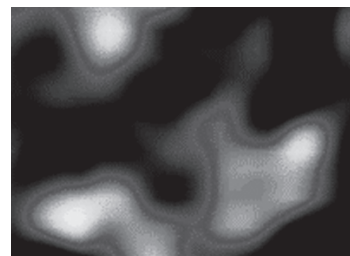


Рис. 3 Б. Оценка метаболизма жирных кислот методом ПЭТ с 11С-бутиратом натрия. На фоне лечения Мексикором. 1-й скан, 21-я минута. Наблюдается увеличение скорости выведения РФП из миокарда.

ждение. Как известно, в основе аритмогенеза при гипоксии лежит внутриклеточная аккумуляция недоокисленных продуктов катаболизма ЖК, образующихся вследствие замедления процессов бета-окисления и цикла трикарбоновых кислот. Участки хронической ишемии миокарда характеризуются эпизодами “ишемия-реперфузия”, периодичность которых зависит от степени нарушения коронарной микроциркуляции. При этом свободные радикалы кислорода, образующиеся в период реперфузии ишемизированного участка миокарда, оказывают ингибирующее действие на метаболизм за счет повреждения митохондриальных мембран и ферментативных систем, участвующих в б-окислении [28]. О положительном влиянии терапии Мексикором на метаболизм ЖК в миокарде, сопровождающемся АА эффектом в отношении ишемических ЖА у больных ИБС, свидетельствуют результаты ПЭТ миокарда до и после лечения Мексикором (увеличение скорости захвата РФП и увеличение скорости выведения РФП из миокарда (улучшение перфузии) в участках гипоксии. При этом, если эффект стандартной антиангинальной терапии в отношении ишемических ЖА был опосредованным и кратковременным (отмена антиангинальной терапии приводила к возобновлению аритмии), то АА влияние Мексикора казалось более стойким.

Таким образом, описанное патогенетическое направление лечения ишемических ЖА, заключающееся в улучшении миокардиального кровообращения и метаболизма, не лишено оснований и может выступать как в качестве первичной профилактики ВАС (в нашем исследовании за период наблюдения не было ни одного летального случая), так и уменьшить группу больных, которым показан пожизненный прием АА препаратов с их нередким как проаритмогенным эффектом, так и эффектом “ускользания”. Кроме того, учитывая постепенное снижение АА эффективности РМ, Мексикор за счет его антиоксидантных свойств и улучшения энергетического обмена в миокарде, вполне обоснованно может рассматриваться как один из компонентов возможных направлений лечения ЖА ишемического генеза, сохраняющихся или возобновившихся после хирургического лечения ИБС.

Выводы

1. Антиаритмическая эффективность РМ у больных ИБС и ЖА высоких градаций ишемического генеза высока в ранние сроки после операции (79,4%) и постепенно снижается в течение 12 месяцев до 55,8%. При этом она значимо не зависит от вида хирургического вмешательства.

Литература

1. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Функциональные пробы в кардиологии. М.: Медэкспресс. 2003. С.109, 122-123.
2. Бойцов С.А. Цитопротективная терапия при воспалительных заболеваниях миокарда // ФАРМиндекс-Практик. 2003. Выпуск 5. С.5-21.
3. Бокерия Л. А., Гудкова Р. Г., Стрижакова Л. Л. Перспективы развития сердечно-сосудистой и эндоваскулярной хирургии // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2007. № 1. С. 3-7.
4. Гришаев С.Л. Электрическая нестабильность миокарда у больных ишемической болезнью сердца: особенности клинико-инструментальной диагностики и прогнозирование течения// Автореферат д.м.н., Санкт-Петербург. 2006.
5. Дощицин В.Л. Внезапная аритмическая смерть и угрожающие аритмии // Российский кардиологический журнал. 1999. №1. С. 46-51.
6. Котляров А.А., Сернов Л.Н. Особенности комбинированного применения Мексикора с некоторыми антиаритмическими препаратами при острой окклюзии коронарной артерии в эксперименте// Российский кардиологический журнал. 2003. №5. С.77-83.
7. Кушаковский М.С. Аритмии сердца. СПб.: "Фолиант", 2004. С. 17, 226-227.
8. Кушаковский М.С., Трешкур Т.В. Желудочковая парасистолия как фактор риска развития угрожающих аритмий у больных

2. Включение Мексикора в комплексную терапию больных ИБС, стабильной стенокардией напряжения, оптимизирует энергетический обмен ишемизированного миокарда. Мексикор обладает выраженным антиаритмическим эффектом в отношении желудочковых нарушений ритма ишемического генеза.

- ишемической болезнью сердца // Матер. 1-й Северо-западной конференции по проблеме внезапной смерти. СПб. 1996. С.84.
 9. Мазур Н.А. Внезапная смерть больных ишемической болезнью сердца. М.: "Медицина", 1985.
 10. Оковитый С.В. Клиническая фармакология антигипоксантов (часть II). ФАРМиндекс-Практик. 2004. В.7., С. 48-63.
 11. Рыжкова Д.В. Применение позитронной эмиссионной томографии миокарда с ПС-бутиратом натрия для диагностики ишемической болезни сердца и определения жизнеспособности дисфункционалирующего миокарда // Автореф. канд. мед. наук. Санкт-Петербург. 2002.
 12. Сумароков А.Б. Риск-стратификация больных ишемической болезнью сердца // Русский медицинский журнал. 1998. Т. 6, №14. С. 896-907.
 13. Сыренский А.В., Галагудза М.М., Егорова Е.И. и соавт. Влияние изменения метаболического и антиоксидантного статуса миокарда на выраженность его ишемического и реперфузионного повреждения // Российский физиологический журнал им. И.М.Сеченова. 2008. Т. 94, № 10. С. 1171-1180.
 14. Трешкур Т.В. Клинико-электрокардиографическая характеристика ишемических желудочковых аритмий// Вестник Аритмологии. 2002. № 30. С. 31-39.
- С остальными литературными источниками (15-46) можно ознакомиться — cardio.nauka@yandex.ru

Abstract

This study was aimed at the assessment of antiarrhythmic (AA) effectiveness of myocardial revascularisation (MR), as well as the evaluation of the Mexicor (M) role in the complex management of coronary heart disease (CHD) patients with high-grade ischemic ventricular arrhythmia (VA). In total, 34 patients underwent MR, based on the clinical, instrumental, and angiographic indications. Another 20 patients, who refused MR, or did not have clinical and angiographic indications for it, received conservative treatment, with an addition of M (300 mg/d). AA effectiveness of MR and M was assessed during Holter ECG monitoring, stress tests, and radionuclide examination.

MR effectiveness, regardless of the intervention type, was maximal in the early post-surgery period (79,4%) and decreased later, reaching 55,8% after 12 months. In patients who did not undergo MR, M therapy demonstrated good AA effectiveness (75-100%). Therefore, the restoration of coronary circulation and myocardial metabolism agrees with the principles of complex etiopathogenetic treatment of ischemic VA.

Key words: High-grade ventricular arrhythmia, ischemic genesis, complex etiopathogenetic treatment, improvement of myocardial circulation and metabolism, role of Mexicor.

Поступила 09/06 – 2011

© Коллектив авторов, 2011
E-mail: meinety@mail.ru

[Трешкур Т.В. (*контактное лицо) — к.м.н., зав.лабораторией электрофизиологии сердца ФГУ, доцент кафедры факультетской терапии СПбГМУ им.акад. И.П.Павлова, Татаринова А.А. — науч. сотрудник лаборатории электрофизиологии сердца, Пармон Е.В. — ведущий науч. сотрудник лаборатории электрофизиологии сердца, к.м.н., директор научно-образовательного центра ФГУ, Рыжкова Д.В. — д.м.н., зав. НИЛ ядерной кардиологии, Шляхто Е.В. — д.м.н., профессор, член-корр.РАМН, директор ФГУ, зав. кафедрой факультетской терапии СПбГМУ им.акад. И.П.Павлова].