УДК 616.12-005.4:616.018.74-008.6-085.22

ВЛИЯНИЕ ЦИТОПРОТЕКТОРА МЕКСИКОРА НА ТЕЧЕНИЕ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА И РОЛЬ УРОВНЯ NT-proBNP КАК ПРОГНОСТИЧЕСКОГО МАРКЕРА ЕГО ИСХОДА

© Михин В.П., Алименко Ю.Н.

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

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

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

THE INFLUENCE OF THE CARDIOCYTOPROTECTOR MEXICOR ON THE COURSE OF ACUTE CORONARY SYNDROME AND THE ROLE OF NT-proBNP LEVEL AS A PROGNOSTIC MARKER OF ITS CLINICAL OUTCOME

Mikhin V.P., AlimenkoYu.N.
Department of Internal Diseases N 2 of Kursk State Medical University, Kursk

The open randomized study was performed on the 120 patients (45-60 years old) with acute coronary syndrome (ACS) without heart failure in anamnesis, the patients were divided into 3 groups: with ST-elevation (ACS ST), without ST elevation (ACS we ST), ST elevation with Q (ST Q) fatalities in the Q myocardial infarction. The levels of NT-proBNP, Myoglobine MB, Tpoponin T and intracardial hemodynamics of transmitral parametrs were tested by ultrasound Doppler methods on the1st, 5th, and 20th days of the study. Each group was divided into 2 subgroups – the main and control. All controls had the standard treatment for ACS without angioplasty, but the patients of main group received a cardioprotector Mexicor (400 mg/day). It has been established, that the level of NT-proBNP serves as a prognostic marker of the clinical result of the CAD, the values of which were the highest on the 1st day (more than 900 PG/ml) in ACS ST (Q), had the moderate increase (300-900 mg/ml) in the ACS ST,and the little excess– in ACS we ST. The inclusion of Mexicor in the treatment of ACS accelerated the recovery of systolic-diastolic left ventricule function, and reduced the levels of NT-proBNP in all subgroups.

Keywords: acute coronary syndrome, NT-proBNP, cardiocytoprotector, Mexicor.

Несмотря на активное применение тромболитиков, методов внутрикоронарной ангиопластики, инвалидизация и смертность больных с острым коронарным синдромом (ОКС) по-прежнему остаются высокими [9]. Учитывая организационную специфику и техническую обеспеченность кардиологической службы страны, в настоящее время чрескожные внутрикоронарные вмешательства как наиболее кардинальный метод лечения ОКС используются в первую очередь у больных с осложненным ОКС, при неэффективном тромболизисе и адекватных возможностях транспортировки больного в региональный сосудистый центр. При этом огромное значение приобретает прогностическая оценка исхода ОКС (инфаркт миокарда (ИМ) и его глубина). Имеющиеся на сегодняшний день стандартные методы диагностики при ОКС (МВ-фракция креатинфосфониназы, тропонин Т (ТнТ), ЭКГ) позволяют диагностировать формирующийся некроз миокарда, но не позволяют прогнозировать развитие ИМ и связанные с ним осложнения. Учитывая, что глубокая ишемия участка миокарда, предшествующая некрозу, сопровождается в первую очередь снижением ее сократительной функции, последующей острой дилатацией, нарушением внутрисердечной гемодинамикии [1, 2, 12], следует ожидать значительное усиление генерации миокардом пронатрийуретического пептида NT-proBNP. До недавнего времени считалось, что экспрессия NT-proBNP возрастает лишь при формировании хронической сердечной недостаточности [10, 11],

однако работы последних лет показали способность предсердий к экспрессии NT-proBNP в ответ на острую перегрузку и растяжение [13, 14, 16] и повышение в них внутриполостного давления [12].

Проблема сохранения жизнеспособности миокарда при острой ишемии остается достаточно значимой в современной кардиологии [3]. Особое значение приобретают цитопротективные препараты, позволяющие сохранить жизнеспособность тканей в зоне ишемии, сократить объем повреждения миокарда и ускорить восстановление функциональной активности мышцы сердца и зоне гибернации. В основе их действия лежит способность уменьшать потребность тканей в кислороде за счет оптимизации внутримитохондриального энергообмена путем активации синтеза АТФ за счет окисления глюкозы и уменьшения использования жирных кислот в метаболической цепи образования АТФ [4, 6]. На образование молекулы АТФ за счет окисления глюкозы требуется до 35% кислорода меньше, чем при окислении жирных кислот [5]. Поэтому представляется актуальным использование цитопротекторов в наиболее ранние сроки развития ОКС с целью предотвращения некроза миокарда или уменьшения его глубины, восстановления систолодиастолической функции сердца в период госпитальной реабилитации.

Цель работы – изучить роль NT-proBNP как прогностического маркера ОКС, а также клиническую эффективность кардиоцитопротектора Мексикора в составе комплексной терапии при ОКС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В открытое рандомизированное исследование включено 120 больных (52,3±2,7лет; 45-60 лет, 100 мужчин и 20 женщин в период менопаузы) ОКС, разделенных на 3 группы по 40 человек: I - с подъёмом сегмента ST (ОКС ST(Q)), и последующим исходом в Q-инфаркт миокарда, II - с подъёмом сегмента ST (ОКС ST) и исходом в неQ-инфаркт миокарда, III – без подъёма сегмента ST (ОКСбпST) и не имевших инфаркт. Критерии рандомизации – пол, возраст, наличие и тип ОКС; включения – наличие ОКС в первые 4-6 часов, наличие информированного согласия. Из исследования исключались пациенты с пороками сердца, кардиогенным шоком в первые сутки ОКС, значимыми нарушениями ритма, проводимости, фибрилляцией предсердий, частой экстрасистолией (по Лауну), артериальной гипертонией III степен, нарушением дыхательной функции, почечной, печеночной недостаточности, ожирением более II степени, сахарным диабетом, требующим медикаментозного лечения, нарушением мозгового кровообращения. Пациенты I, II, III групп были разделены на две подгруппы (по 20 человек) – основную и контрольную. Все больные получали стандартную терапию при ОКС без тромболизиса и ангиопластики, включавшую изосорбид-мононитрат 40-60 мг/сут, метопролол 100-150 мг/сут), низкомолекулярный гепарин либо фраксипарин, ацетилсалициловую кислоту, при показаниях в первые сутки морфин для купирования болевого синдрома. В основной подгруппе каждой группы лечение дополнялось кардиоцитопротектором Мексикор (400 мг/сут) – в течение 10 дней парентерально, затем перорально 300 мг/сут в последующие 14 дней В 1, 5 и 20 сутки в крови больных определяли содержание NT-proBNP [15], в 1 и 2 сутки - ТнТ и КФК МВ (Roche Cardiac reader). В 1, 7, 14, 22-24 сутки методом доплерэхографии оценивали систолодиастолическую функцию ЛЖ (5 МГц, "SONOS-500", Hewlett Packard) [4], с расчетом параметров трансмитрального потока: раннего и позднего диастолического наполнения – пик Е, А, Е/А, времени замедления и ускорения раннего и позднего диастолического наполнения, соответственно DTe, DTa, ATe, ATa, время изоволемичесого расслабления – IVRT и сокращения ЛЖ - IVCT, фракцию выброса (ФВ) и ударный индекс - УИ ЛЖ, конечный диастолический объем (КДО) и диастолическое давление (КДД) в полости ЛЖ (по Th. Stock) [7]. Статистическая обработка производилась стандартными методами параметрической статистики (Statistica 6.0), результаты представлены в виде средних значений и среднеквадратичных отклонений (Mm), с расчетом критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони, критерия $\chi 2$ (оценка различий между группами).

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

При оценке исходных параметров диастолической функции ЛЖ у всех больных ОКС, как в основной, так и в контрольной подгруппах, выявлен I тип ДД, что проявлялось в снижении отношения Е/А<1 усл.ед., увеличении значения IVRT и величины DT_E, а также в повышении уровня

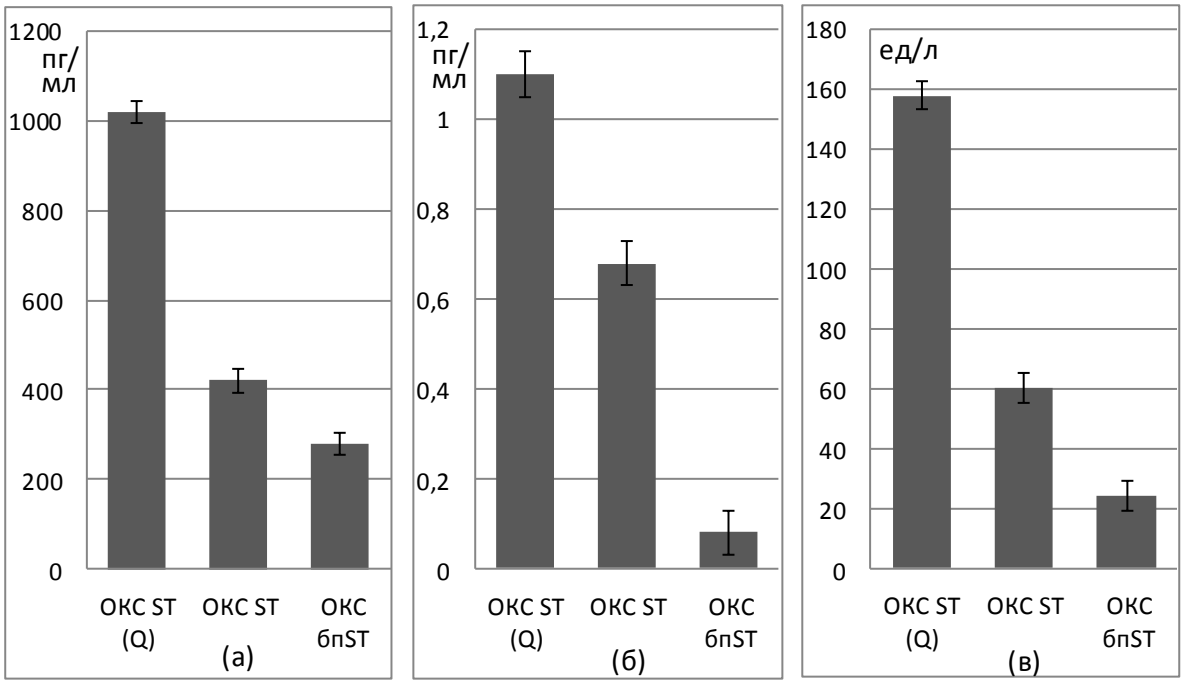

Рис. 1. Концентрация уровня NT-proBNP (а), ТнТ (б), КФК-МВ (в) в крови у больных в первые сутки ОКС.

Таблица 1

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

Показатели	Подгруппа	Срок наблюдения, сут			
		1	7	14	22-24
% ФВ	Контроль	37,1±1,0	39,4±1,2	45,3±1,5	49,7±1,6*
	Основная	36,2±1,1	40,9±1,3*	49,8±1,5	54,7±1,8*
УИ ЛЖ, л/мин $м^2$	Контроль	27,9±1,4	30,4±1,8	34,2±2,1*	38,4±2,3*
	Основная	26,3±1,3	32,8±1,8	39,6±2,0*	43,8±2,1*
AT_E, м/сек	Контроль	64,2±2,5	80,1±3,1*	87,3±3,4*	91,0±4,1*
	Основная	60,3±2,1	64,3±2,3	70,2±3,4*	71,8±3,3*
AT_A, м/сек	Контроль	54,8±3,2	60,7±3,4	69,8±3,8*	72,4±4,0*
	Основная	56,3±3,1	59,4±3,2	66,7±3,2*	65,0±3,9*
DT_E, м/сек	Контроль	118,3±9,1	145,2±10,1*	158,4±12,3*	161,9±11,8*
	Основная	112,7±4,1	132,4±4,8*	137,4±6,6*	126,1±5,5*
DT_A, м/сек	Контроль	63,0±3,0	65,8±3,1	85,6±3,8	83,8±3,3
	Основная	67,1±3,3	77,8±3,7	80,2±4,2	73,0±4,0
V_E, см/сек	Контроль	53,7±2,1	56,3±2,3	60,3±2,5*	62,8±2,4*
	Основная	52,3±2,2	60,0±2,6*	63,7±2,9*	70,4±2,8*
V_A, см/сек	Контроль	83,6±3,2	80,4±2,9	73,9±2,6*	71,2±2,3*
	Основная	84,9±3,5	77,2±2,4	63,7±3,0*	61,0±3,2*
V_E/ V_A, усл. ед.	Контроль	0,64±0,02	0,70±0,02	0,81±0,03	0,88±002
	Основная	0,62±0,02	0,77±0,02	1,0±0,03	1,15±0,03
КДД, мм рт. ст.	Контроль	23,7±1,1	21,8±0,9	20,4±0,8*	18,9±0,7*
	Основная	22,9±1,2	19,7±1,0*	18,4±0,9*	17,1±0,7
КДО, мл	Контроль	103,8±4,1	105,2±4,3	110,2±4,5	114,8±4,6*
	Основная	107,6±3,7	114,1±3,5	116,7±3,5*	121,3±3,6*
IVCT, м/сек	Контроль	74,2±2,3	85,7±3,1*	81,2±2,9*	72,2±2,1*
	Основная	68,2±2,1	72,3±2,7	71,4±2,2	62,1±2,0*
IVRT, м/сек	Контроль	139,8±5,4	136,8±4,7	132,4±4,4	126,1±3,9
	Основная	136,4±5,2	130,4±4,1	122,4±3,9*	119,8±3,7*

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

Таблица 2

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

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

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

КДД. Причем в группе ОКС ST(Q) изменение параметров было более выражено (табл. 1-3).

Как в основной, так и в контрольной подгруппах оценка исходных параметров систолической функции ЛЖ показала наличие низкой ФВ и УИ ЛЖ (табл. 1-3). При определении внутрисердечной гемодинамики у всех больных в группе ОКС ST(Q) был выявлен I тип ДД, который выражался в увеличении времени изоволюмического расслабления миокарда ЛЖ (IVRT), снижении скорости Ve, а также в увеличении объема и скорости кровотока в период предсердной систолы (Va). Величина Ve/Va была меньше 1.

При оценке внутрисердечной гемодинамики у больных ОКС ST(Q) на фоне терапии Мексикором достоверный прирост Ve наблюдался с 7 сут на 15%, к 14 сут – на 22%, к 22-24 сут – на 35% (p<0,05). В контрольной подгруппе отмечен меньший прирост Ve лишь на 14 сут (12,2%), к 22 сут – на 17% (табл. 1, рис. 2, различия достоверны, p<0,05 по x^2). Значение Va у больных в первые сутки ОКС было выше нормы в обеих подгруппах. В основной подгруппе снижение скорости Va отмечено к 7 сут – на 9%, уменьшение этого параметра в контрольной подгруппе наступило позднее, к 14 сут – на 12%, а в основной подгруппе к 14 сут на 25%, соответственно. К 22 сут Va сократилась 28% в основной и лишь на 15% в контрольной подгруппах, соответственно (p<0,05 по критерию x^2, табл. 1, рис. 2).

К 7 сут наблюдалось увеличение Ve/Va в основной подгруппе на 24%, а в контрольной лишь на 9,3%. К 14 сут увеличение составило на 26% и 61% в контрольной и основной подгруппах соответственно. К 22 сут прирост Ve/Va в основной подгруппе составил 85,4%, в контрольной - 37,5% (p<0,05 по критерию x^2, табл. 1). Величина DTe к 7 сут инфаркта миокарда возрастала на 17,5% в основной подгруппе, в контрольной на 22,8%, к 14 сут на 22% и 33,9%, к 22 сут – на 12% и 36,8%, соответственно (p<0,05 по критерию x^2, табл. 1), что свидетельствует о способности Мексикора уменьшать проявления диастолической дисфункции левого желудочка.

Таблица 3

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

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

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

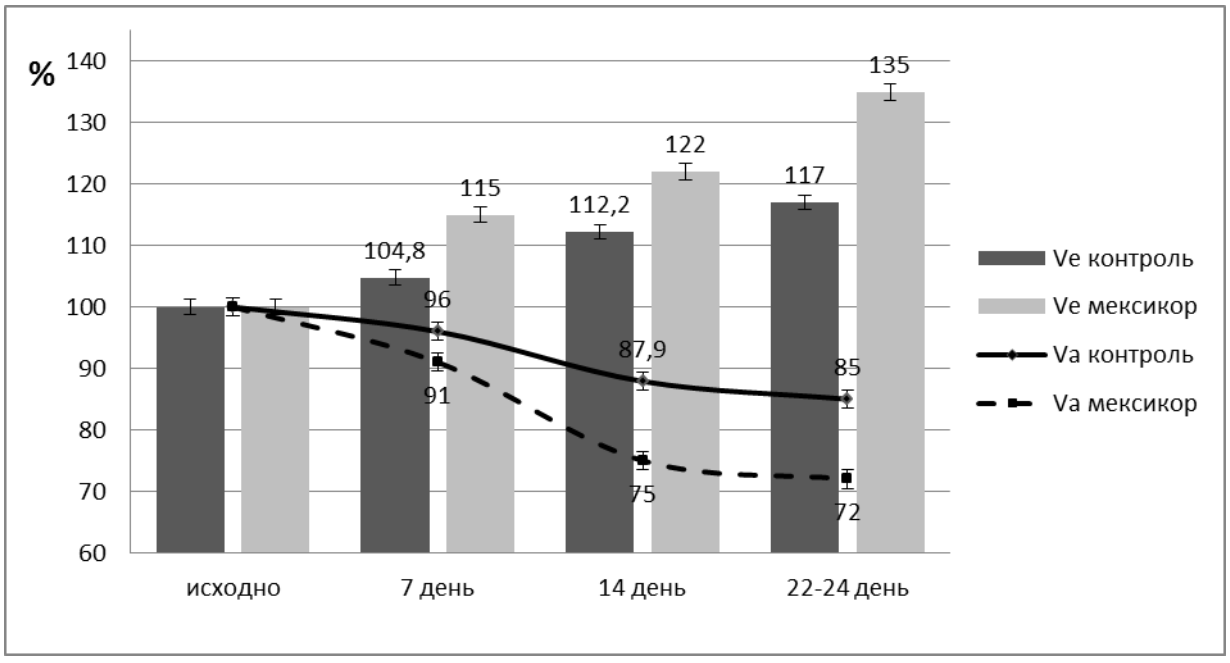

Рис. 2. Изменение параметров трансмитрального потока (Ve, Va) у больных в группе ОКС ST(Q) на фоне терапии Мексикором.

Положительная динамика на фоне терапии отмечалась и со стороны АТа в основной под группе, где его прирост к 7 сут составлял 5,5%, к 14 сут 18,5%, к 22 сут – 15,5%, в отличие от контрольной подгруппы, где прирост к 7 сут составлял 10,7%, к 14 сут 27,3%, к 22 сут - 32,1% (p<0,05 по критерию χ^2 , табл. 1). Значение DTa возрастало в основной подгруппе к 22 сут на 9%, в контрольной подгруппе на 33% (p<0,05 по критерию χ^2, табл. 1).

Изменения параметров трансмитрального потока на фоне терапии Мексикором сопровождались уменьшением IVRT, которое существенно превышало норму в первые сутки болезни в обеих подгруппах. К 7 сут его значение лишь в основной подгруппе снижалось на 4,4%, к 14 сут - на 10,2% в основной и 5,3% в контрольной, к 22 сут – на 12,1% в основной подгруппе и на 9,8% в контрольной подгруппе (p<0,05 по критерию χ^2, табл. 1).

На фоне терапии Мексикором отмечался менее выраженный прирост IVCT, чем в контрольной подгруппе: к 7 сут – на 6%, в контрольной - на 15,5%, к 14 сут на 4,7% и 9,4% соответственно, а к 22 сут величина IVCT возвращалась к исходной величине, в основной подгруппе - сократилась на 9% (p<0,05 по χ^2, табл. 1).

При лечении Мексикором фракция выброса ЛЖ увеличилась на 13% к 7 сут в основной подгруппе и только на 6,2% в контрольной, к 14 сут увеличение составило на 37,5% и 22% соответственно, к 22 сут на 51% в основной и на 34% в контрольной подгруппе (p<0,05 по χ^2, табл. 1).

Увеличение ФВ сочеталось с увеличением КДО в основной подгруппе на 6%, на 8,4%, на 13%, соответственно к 7, 14 и 22 сут терапии, также снижением КДД, которое к концу третьей недели сочетанной терапии, включающей Мексикор, сократилось на 25,3%, в контрольной подгруппе на 20,2% (p<0,05 по критерию χ^2, табл. 1) (p<0,05 по критерию χ^2).

К 7 дню лечения Мексикором значения УИ ЛЖ увеличились на 25%, а в контрольной подгруппе лишь на 8,9%, к 14 сут - на 50% и 22,5%, к 22 сут соответственно на 66% и на 38% (p<0,05 по χ^2, табл. 1).

Позитивное влияние Мексикора на параметры трансмитрального потока отмечались и у больных ОКС ST (без Q) . В частности, значение Ve при лечении Мексикором к 7 сут увеличивалось на 11%, в контрольной - не изменилось, к 14 сут величина Ve в основной подгруппе возросла на 22,5%, в контрольной – на 14,3%, к 24 сут – на 34,8% и на 25% соответственно (p<0,05 по χ^2). Значение Va в основной подгруппе, напротив, снижалось уже к концу первой недели терапии на 10,2% и продолжало снижаться до 22 сут (на 18,3%), в контрольной подгруппе снижение Va начиналось позднее – лишь с 14 сут и составляло 8,3%, а к 22 сут – на 11% (p<0,05 по χ^2, табл. 2). Отношение E/A в основной подгруппе возрастало уже к 7 сут лечения и достигало 0,9, а 14 и 24 сут - 1,05 и 1,21 соответственно, в то время как в контрольной подгруппе значение E/A увеличивалось лишь к 14 сут (0,85) и на протяжении всего периода наблюдения было достоверно ниже, чем в основной подгруппе – к 14 сут - 0,95, к 22 сут - 1,08 (p<0,05 по χ^2, табл. 2). Величина IVRT существенно превышала норму в 1 сут болезни в обеих подгруппах. При лечении Мексикором к 14 сут наблюдалось его уменьшение (на 13,5%), в то время как аналогичное снижение IVRT (на 15,7%) в подгруппе сравнения наблюдалось лишь к 22 суткам (p<0,05 по χ^2, табл. 2). Величина IVCT не отклонялось от реверсивных значений.

Значение КДД ЛЖ уменьшалось к 7 сут при терапии Мексикором на 11,5%, к 14 сут - на 24,7%, к 22 сут - на 25,6%, в отличие от контрольной подгруппы, где уменьшение КДД наблюдалось лишь к 14 сут на 10,2%, к 22 сут на 14% (p<0,05 по критерию χ^2). КДО увеличивался на 7,3% в контрольной и на 10,5% в основной подгруппах к 22 сут (p<0,05 по χ^2, табл. 2).

ФВ в основной подгруппе начинала увеличение с 7 сут на 20,8%, к 14 сут прирост составлял 24,6% и к 22 сут - 27,6%, в контрольной - лишь к 22 сут ФВ увеличилась на 20,5% (p<0,05 по критерию χ^2, табл. 2).

В период наблюдения УИ ЛЖ И возрастал в основной подгруппе к 7 сут на 9%, к 14 сут - на 21,2%, к 22 сут - на 33%; в подгруппе сравнения соответственно на 8,8%, 20,6% и 30% (p<0,05 по критерию χ^2, табл. 2).

У больных обеих подгрупп с ОКС бп ST допплерэхокардиографические параметры трансмитрального потока соответствовали также I типу диастолической дисфункции левого желудочка со снижением V_E, удлинением IVRT, компенсаторным усилением систолы предсердий (увеличением амплитуды пика А) и укорочением IVCT. Величина Ve/Va также была меньше 1.

Терапия мексикором ускоряла нормализацию параметров трансмитрального потока: АТе к 5 сут возрастало на 20,3%, к 10 сут на 34,5%, к 20 сут на 40,7%, однако в контрольной подгруппе этот показатель достоверно возрастал лишь к 10 сут на 17,8% и к 20 сут - на 18,3% (p<0,05 по χ^2, табл. 3, рис. 3).

Значение DTa в подгруппе сравнения за период наблюдения не изменялось, а у больных, получавших Мексикор, DTa к 5, 10 и 20 сут наблюдения возрастало, соответственно, на 30,4%, 27,5% и 4,6% (p<0,05 по χ^2).

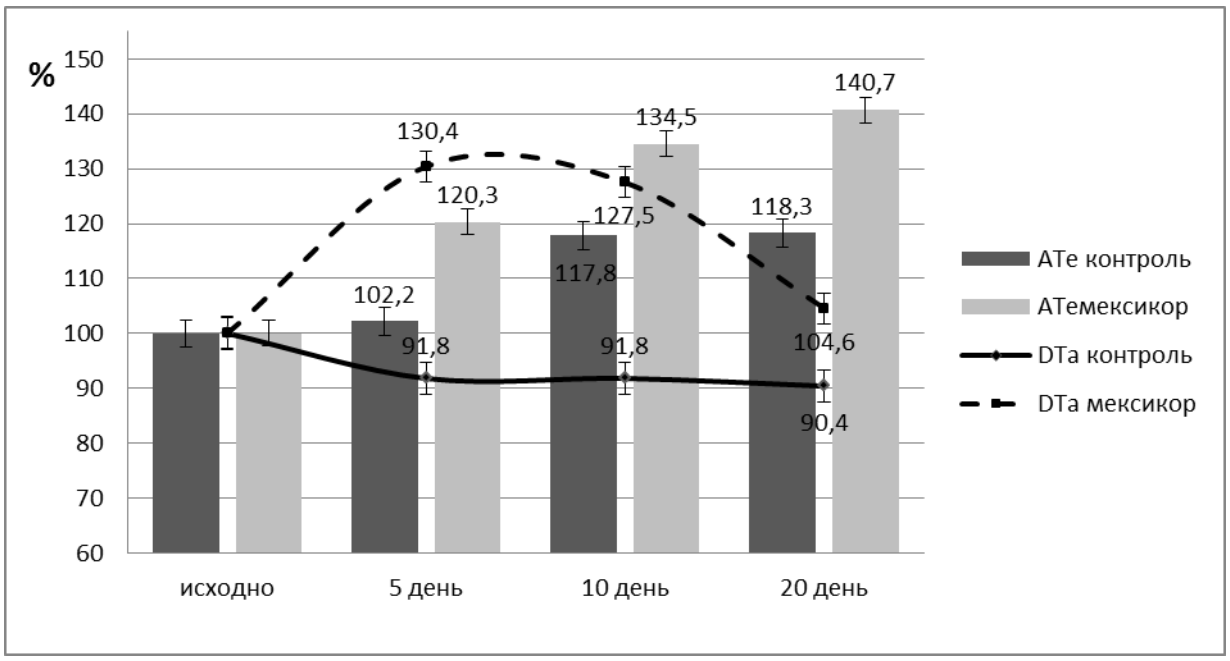

Рис. 3. Изменение параметров ATe и DTa у больных в группе ОКС бп ST на фоне терапии Мексикором.

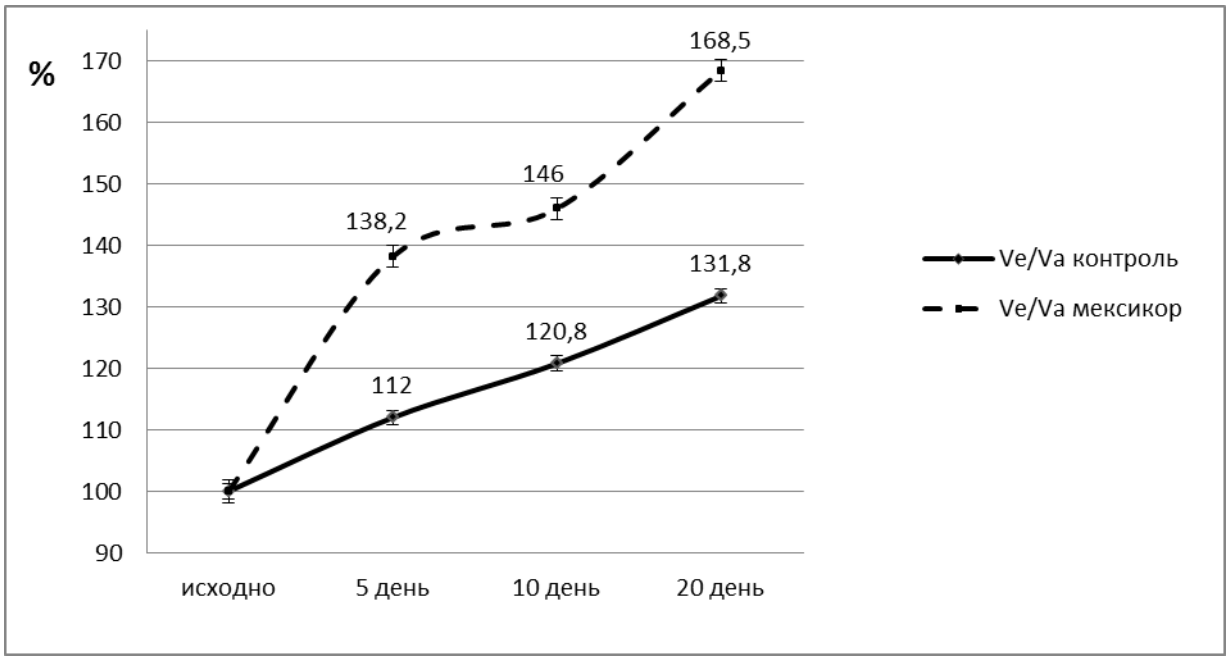

Рис. 4. Изменение отношения Ve/Va у больных в группе ОКС бп ST на фоне терапии Мексикором.

У больных, лечившихся Мексикором, отмечалось более раннее, в отличие от подгруппы сравнения, увеличение значения скорости трансмит рального потока по пику E: с 5 сут на 20,7%, к 10 сут на 30,3% и к 20 сут на 39%, в то время как только при традиционной терапии Ve возрастала на 14% лишь к 10 сут и на 19% - к 22 сут ($p<0,05$ по критерию χ^2, табл. 3).

Величина Va в период наблюдения не изменилась в контрольной подгруппе, в отличие от основной, где она уменьшиалась к 5 сут на 12,5%, к 20 сут на 16% ($p<0,05$, табл. 3). Величина соотношений пиков Ve/Va заметно увеличивалась при лечении Мексикором на 38,2% к 5 сут, на 46% и на 68,5% к 10 сут и 20 сут соответственно, а в контрольной подгруппе на 12% к 5 сут, к 10 сут на 20,8%, к 22 сут - на 31,8% ($p<0,05$ по критерию χ^2, табл. 3, рис. 4).

Позитивное влияние Мексикора отмечалось и на DTe: к 5 дню терапии показатель уменьшился на 17,7%, к 10 дню на 24%, а к 22 дню уже на 29%, в отличие от контрольной подгруппы, где DTe сократился 5 дню лишь на 8%, к 10 сут на 15,5%, к 22 сут - 18,3% ($p<0,05$ по χ^2, табл. 3).

Таблица 4

Содержание NT-proBNP в крови больных ОКС на фоне лечения Мексикором (M±m, пг/мл)

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

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

В отличие от подгруппы сравнения, где значение IVRT не менялось, величина IVRT при лечении Мексикором уменьшалась к 5 сут на 15,8%, сохранялась на достигнутом уровне к 10 сут, а к 22 сут уменьшалась на 25% (p<0,05).

Влияния Мексикора на IVCT не проявлялось его некоторым увеличение к 5-10 сут с последующим снижением к 22 сут. В контрольной подгруппе IVCT монотонно снижалась до аналогичного уровня.

ФВ в 1 сут была снижена в обеих подгруппах. Она возрастала на 5,3%, 10,9% и 15,9% - к 5, 10 и 22 сут, соответственно, а в контрольной подгруппе только к 22 сут увеличилась на 6,7% (p<0,05 по χ^2, табл. 3). УО в основной подгруппе возрос к 5 сут 7,2%, на 23,6% к 22 дню, в отличие от контроля, где УО к 22 сут 16,4% (p<0,05 χ^2, табл. 3). КДО в основной подгруппе возрастало на 6,9%, на 9,9% и на 11,2%, соответственно, к 5, 10 и 22 сут терапии, а в контрольной подгруппе прирост составлял на 4,1% к 5 дню, на 8,7% к 10 сут и на 8,1% к 22 сут терапии (p<0,05 по критерию χ^2, табл. 3). КДД в основной подгруппе уменьшилось уже на 10% - к 5 дню, на 15,9% и на 19,6% к 10 и 22 дням, соответственно. В контрольной подгруппе уменьшение составляло 4,5%, 9,4%, 10,1% к 5, 10 и 20 дням, соответственно (p<0,05 по критерию χ^2, табл. 3).

Анализ уровня NT-proBNP в крови больных ОКС в процессе лечения показал, что в процессе терапии содержание NT-proBNP снижалось в каждой группе больных ОКС, а степень снижения более выражена у больных ОКС бп ST, менее выражена при ОКС ST (без Q). При этом включение Мексикора с состав терапии сопровождалось более выраженным снижением NT-proBNP в более ранние сроки: при ОКС ST (безQ) уровень прогормона сократился о основной подгруппе к 5 дню на 8%, к 20 на 23%, в контрольной подгруппе на 3% и 15,2%, соответственно. В группе ОКС ST (Q) при лечении Мексикором концентрацией пептида снижалась к 5 сут на 7,9%, к 20-14%, но в контрольной подгруппе концентрация NT-proBNP возрастала: к 5 сут на 5,2%, к 20 - на 15% (табл. 4). Разнонаправленность изменений свидетельствует о нарастании явлений сердечной недостаточности и неблагоприятном прогнозе исхода ОКС в контрольной подгруппе (различия между группами достоверны, p<0,05 по χ^2).

Таким образом, включение Мексикора с состав комплексной терапии больных ОКС при различных его исходах (с формированием инфаркта миокарда или без такового) улучшало диастолическую функцию левого желудочка, прежде всего показатели трансмитрального потока, ускоряло восстановление параметров внутрисердечной гемодинамики после ишемической атаки либо развившегося некроза, что приводило к некоторому приросту фракции выброса левого желудочка. Учитывая фармакодинамику Мексикора, такие изменения обусловлены улучшением энергетического обмена в кардиомиоцитах, реализующегося восстановлением функциональной активности ишемизированного миокарда [4, 8]. Косвенным подтверждением позитивности указанных процессов служит опережающее снижение у больных (в отличие от контрольных подгрупп) уровня NT-proBNP в крови больных ОКС, получавших Мексикор, в процессе госпитальной реабилитации. Обнаруженные особенности обусловлены кардиоцитопротективными эффектими препарата, реализованными в периинфарктных зонах и зонах ишемии [8].

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

ЛИТЕРАТУРА

1. *Агеев Ф.Т.* Диастолическая дисфункция как проявление ремоделирования сердца // Сердеч. недостаточность. – 2002. – № 4. – С. 190-195.
2. *Биленко М.В.* Ишемические и реперфузионные повреждения органов. – М.: Медицина, 1989. – 639 с.
3. *Бойцов С.А., Никулина Н.Н., Якушин С.С. и др.* Высокая смертность от ИБС в Российской Федерации: проблемы формирования статистических данных (по результатам Российского многоцентрового эпидемиологического исследования заболеваемости, смертности, качества диагностики и лечения острых форм ИБС – Резонанс) // Сердце. – 2010. – № 1. – С. 19-25.
4. *Голиков А.П.* Эффективность цитопротектора мексикора в неотложной кардиологии // Терапевт. арх. – 2004. – Т. 76, № 4. – С. 60-65.
5. *Иоселиани Д.Г.* Отчёт о результатах клинической апробации лекарственного средства «Мексикор» у больных с неотложной кардиологической патологией (2004-2005гг.) / Д.Г. Иоселиани ; Науч.-практ. центр интервенц. кардиоангиологии. – М., 2005. – 16 с.
6. *Клиническое* изучение терапевтической эффективности препарата «Мексикор» (mexicorum) в качестве противоишемического средства у больных острым инфарктом миокарда (отчет) / М.М. Абакумов; НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского. – М., 2002. – 38 с.
7. *Митьков В.В*. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике. – М.: Видар, 1999. – С. 128-160.
8. *Михин В.П.* Кардиоцитопротекторы – новое направление в клинической кардиологии // Ж. Архив внутренней медицины. – 2011. – № 1. – С. 21-28.
9. *Оганов Р.Г.* Профилактическая кардиология : рук. для врачей. – М., 2007. – С. 213.
10. *Преображенский Д.В.* Диагностика и лечения хронической сердечной недостаточности. – М., 2004. – 234 с.
11. *Терещенко С.Н.* Мозговой натрийуретический гормон и сердечная недостаточность // Кардиология. – 2002. – № 8. – С. 57-62.
12. *Bassan R.* B-type natriuretic peptide: a novel early blood marker of acute myocardial infarction in patients with chest pain and no ST-segment elevation / R. Bassan // Eur. Heart J. – 2005. – Vol. 26. – P. 234-240.
13. *Cameron V.A., Rademaker M.T., Ellmers L.J. [et al.]* Atrial and brain natriuretic peptide (BNP) expression after myocardial infarction in sheep: ANP is synthesized by fibroblasts infiltrating the infarct // Endocrinology. – 2000. Vol. 141. – P. 4690-4697.
14. *Goetze J.P., Gore A., Moller C.H. [et al.]* Acute myocardial hypoxia increases BNP gene expression // FASEB J.– 2004. – Vol. 18, N 15. – P. 1928-1930.
15. *Kleiman N.S., Lakkis N., Cannon C.P. [et al.]* Prospectiv analysis of creatine kinase muscle-brain fraction and comparison with troponin T to predict cardiac risk and benefit of an invasive strategy in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes // J. Am. Coll. Cardiol. – 2002. – Vol. 40. – P. 1044-1050.
16. *Sudoh T., Kangawa K., Minamino N., Matsuo H.* A new natriuretic peptide: in porcine brain // Nature. – 1988. – Vol. 332. – P. 78-81.