

Возможно ли ограничение реперфузионного повреждения кардиомиоцитов при эндоваскулярном восстановлении кровотока в инфарктотверстной артерии путем внутрикоронарного введения метаболитических цитопротекторов?

Д.Г. Иоселиани, А.Г. Колединский, Н.В. Кучкина¹

Научно-практический центр интервенционной кардиоангиологии
Департамента здравоохранения г.Москвы (Россия)

Максимально раннее восстановление кровотока в инфарктотверстной коронарной артерии (ИОА) является одним из наиболее эффективных способов ограничения зоны повреждения, минимизации последствий острого инфаркта миокарда (ОИМ) и, тем самым, улучшения ближайшего и отдаленного прогноза [6, 8].

Однако, само восстановление кровотока в ИОА, может приводить к реперфузионному повреждению миокарда. В результате возможно развитие стойкой контрактуры мышечных волокон, приводящей к их некрозу [2, 3, 22, 25]. Следовательно, можно считать, что восстановление кровотока в ИОА, благоприятно влияя на клиническое течение и прогноз заболевания, может способствовать запуску нежелательных биохимических процессов, присущих реперфузии миокарда. Общепринятая медикаментозная терапия при ОИМ направлена в основном на уменьшение потребности миокарда в кислороде или на увеличение его доставки посредством вазодилатации, не оказывая существенного защитного воздействия на миокард в условиях реперфузии [23]. Следовательно, при использовании в лечении ОИМ реперфузионных процедур представляется целесообразным включение в стандартную медикаментозную терапию препаратов, эффективных в отношении защиты миокарда от реперфузионного повреждения. К примеру, существуют препараты под общим названием «метаболитические», действие которых направлено на защиту гибернирующего и оглушенного кардиомиоцита [15, 18, 19, 22].

В данной статье мы анализируем результаты исследования эффективности двух метаболитических препаратов (неотон и мексикор) в отношении защиты ишемизированного миокарда от реперфузионного повреждения при ОИМ.

Препарат неотон представляет собой экзогенный фосфокреатин – макроэрг (донор АТФ), широко используемый в миокарде как резерв для

быстрого создания АТФ. При участии фермента креатинкиназы фосфокреатин быстро и эффективно преобразуется в АТФ (рис. 1). В результате такого преобразования он тормозит дисфункцию сарколеммы ишемизированных кардиомиоцитов и стимулирует энергетический обмен, тем самым уменьшая размер зоны некроза и ишемии. Эти свойства неотона были доказаны в экспериментальных исследованиях [25, 27, 28], когда фосфокреатин защищал миокард от ишемического и реперфузионного повреждения миокарда. Однако проведенные клинические исследования с внутривенным введением препарата при ОИМ не смогли выявить существенного эффекта сохранения так называемого «оглушенного» миокарда, и тем самым, ограничения зоны повреждения мышцы сердца. Отсутствие эффекта от использования этого препарата в клинических условиях исследователи объясняли высокой биодоступностью в разных органах и тканях, в результате чего при внутривенном введении препарат мог не достигать поврежденного миокарда в достаточных дозировках ввиду поглощения его другими органами и тканями. Отсутствию эффекта при внутривенном введении могла способствовать также невозможность его полноценного доступа к поврежденному миокарду ввиду окклюзии коронарной артерии, кровоснабжающей эту область. Следовательно, для получения желаемого результата необходимо было найти более эффективный его доступ к ишемизированному миокарду с использованием высоких дозировок. Это привело к мысли о целесообразности использования внутрикоронарного доступа препарата на момент эндоваскулярной реканализации венечной артерии.

Второй препарат – мексикор (2-этил-6-метил,3-гидроксипиридина сукцинат) — аналог мекси-



Рис. 1 Схема биохимического действия экзогенного фосфокреатина.

¹ 101000, Москва, Сверчков пер., 5
Научно-практический центр интервенционной кардиоангиологии
Тел.: (495) 624 -96-36.
Факс: (495) 624-67-33.
e-mail: davidgi@mail.ru
Статья получена 12 апреля 2006 г.
Принята в печать 16 мая 2006 г.

дола, но с увеличенным количеством янтарной кислоты (сукцинат), которая связана с мощным антиоксидантом — эмоксипином за счет ковалентной связи. В кардиомиоцит янтарная кислота проникает за счет высоких пенетрантных свойств молекулы эмоксипина, а затем, в цитозоле мексикор диссоциирует на две составляющие, каждая из которых оказывает положительный эффект:

1) — эмоксипин способствует снижению свободнорадикальных процессов;

2) — янтарная кислота, включаясь в цикл трикарбоновых кислот на заключительном этапе, позволяет осуществлять процессы ФАД-зависимого образования АТФ (как известно, в условиях ацидоза АТФ с помощью НАДН системы не производится, т.е., блокируется первая половина цикла Кребса), что позволяет кардиомиоциту получать большее количество АТФ по сравнению с гликолизом (рис. 2). Фармакодинамика мексикора заключается в стабилизации мембранных структур сосудистой стенки, уменьшении агрегации тромбоцитов, улучшении реологических свойств крови. Он также нормализует нарушение микроциркуляции на ранних стадиях атерогенеза. И, что самое важное, улучшает кровоснабжение и активирует метаболические процессы в ишемизированном участке миокарда, уменьшает зону некроза, тем самым, уменьшая последствия реперфузионного синдрома при ОИМ.

Анализ литературы показал, что клинических исследований, посвященных внутрикороному введению как неотона, так и мексикора после реканализации сосуда, до настоящего времени не проводилось.

Целью данного рандомизированного исследования явилось изучение возможностей неотона и/или мексикора, вводимых внутрикороно, в сохранении жизнеспособности ишемизированного миокарда при ОИМ, также как предупреждение реперфузионного повреждения мышцы сер-

дца после реканализации инфарктотверстной артерии. Представлялось также интересным изучить у этих больных клиническое течение заболевания и функциональное состояние левого желудочка на госпитальном этапе.

Клиническая характеристика больных.

Методы исследования и лечения

С октября 2004 г. по май 2005 г. проводилось рандомизированное исследование, в которое вошло 103 пациента с ОИМ, госпитализированные в Центр интервенционной кардиоангиологии в первые пять часов от начала заболевания. В результате рандомизации были созданы три группы.

Первую группу составил 21 пациент, которым после восстановления антеградного кровотока путем механической реканализации и ангиопластики ИОА однократно внутрикороно ввели фосфокреатин.

Вторую группу составили 38 пациентов, которым после восстановления антеградного кровотока путем механической реканализации и ангиопластики ИОА осуществляли внутрикороно введение мексикора с последующей терапией в стационаре по нижеуказанной схеме.

Третью группу составили 44 пациента, которым выполнялась только реканализация и ангиопластика ИОА, без внутрикороно введения лекарственных средств. Эти больные составили контрольную группу.

Обязательным условием включения в исследование больных с ОИМ были: элевация сегмента ST > 0.1 mV в двух смежных отведениях ЭКГ; тотальная окклюзия ИОА (TIMI 0); успешное восстановление кровотока путем баллонной ангиопластики и/или стентирования (TIMI 2–3, остаточный стеноз ≤ 30%). В исследование не включали больных с кардиогенным шоком.

Регистрацию и анализ ЭКГ в 12 стандартных отведениях осуществляли исходно и на 10-е сутки после процедуры. Информированное согласие о

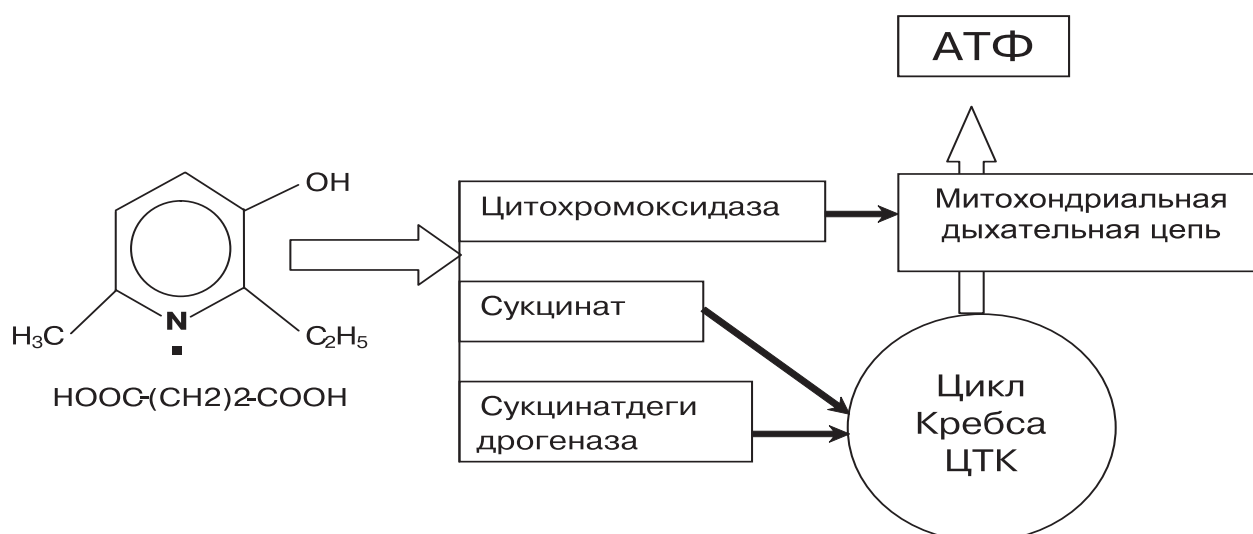


Рис. 2. Схема биохимического действия мексикора.

проведении исследования было получено у всех пациентов.

После эндоваскулярных процедур все пациенты получали стандартную дезагрегантную и антиангинальную терапию, включавшую в себя ацетилсалициловую кислоту в дозе 100 мг/сут, клопидогрель в дозе 75 мг/сут – на протяжении всего госпитального периода. 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). При анализе полученных результатов учитывали показатель, отражающий период времени, прошедший от начала ангинозного приступа до первого появления антеградного кровотока в ИОА после ее реканализации и ангиопластики, так называемой интервал от «двери–баллона».

В таблице 1 представлены основные клинко-лабораторные данные пациентов в изученных группах больных.

Таблица 1. Исходные клинко-anamнестические и лабораторные данные в изученных группах

Группы Данные	1-я	2-я	3-я	p
Возраст, лет.	52,3 ± 8,5	55,7 ± 9,2	59,4 ± 11,6	Нд
Пол, м	90,9	76,5	83,3	0,04
Артериальная гипертензия, %	54,5	64,2	58,3	0,05
Курение, %	63,6	69,7	66,7	Нд
Продолжительность ИБС, мес.	4,8 ± 1,9	5,4 ± 2,3	7,2 ± 3,1	Нд
Гиперхолестеринемия, %	54,5 ± 29,1	67,3 ± 24,1	58,3 ± 18,6	Нд
Сахарный диабет	--	2,6	4,8	Нд
ИМ (в анамнезе), %	14,6	18,6	5,8	Нд
Признаки острой левожелудочковой недостаточности, %	37,3	24,2	30,1	0,04

Как видно из таблицы, большинство пациентов курили, страдали артериальной гипертензией и нарушением липидного обмена.

Подавляющее большинство больных поступило в стационар примерно через 4–5 часов от начала ангинозного приступа. У всех больных была типичная ЭКГ картина острой ишемической фазы инфаркта миокарда. У 4 (18,2%) пациентов в первой, 3 (7,8%) во второй и 3 (6,8%) в третьей группах на момент поступления наблюдали нарушения ритма сердца в виде единичных или парных желудочковых экстрасистол. У трех пациентов (14,3%) в первой и у трех (7,9%) во второй группе отмечали нарушение внутрижелудочковой проводимости (неполную блокаду левой передней или задней ножки пучка Гиса). Острая

левожелудочковая недостаточность проявлялась в виде хрипов в нижних отделах легких, одышки и тахикардии.

Селективная коронароангиография (СК) и эндоваскулярные лечебные вмешательства (ЭЛВ).

СК и ЭЛВ выполнялись всем пациентам по стандартной методике четырьмя специалистами (опыт каждого составляет более 300 вмешательств в год). Для адекватной оценки ангиометрических характеристик сосуда в месте окклюзии выполняли его предилатацию баллоном, диаметр которого составил 1,5–2,0 мм. После этого проводили анализ пораженного участка с последующим выбором баллона необходимых диаметра и длины. Во всех случаях процедура ТЛАП была успешной: отсутствовала угрожающая диссекция, эмболизация дистального русла, не отмечалось замедление антеградного кровотока. Расход контрастного вещества в группах был примерно одинаков и не превышал допустимых норм.

Внутривенное лечение гепарином начинали с болюсного введения из расчета 70 ЕД/кг с последующей инфузией препарата из расчета показателя активированного времени свертывания (АВТ) от 250 до 300 сек. В первой и второй исследуемых группах введение цитопротекторов начинали в момент и непосредственно после первой дилатации ИОА с последующим его введением в течение первых 10 минут с объемной скоростью до 1,0 мл/сек.

В первой группе суммарная доза введенного внутрикороноарно фосфокреатина (неотон, ALFA WASSERMANN) составила 2,0 г. Во второй группе внутрикороноарное введение мексикора составило суммарно 200 мг. Если неотон в нашем исследовании вводили однократно внутрикороноарно, то 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. Побочного действия используемых препаратов не наблюдали ни в одном случае.

С целью оценки состояния коронарного русла и глобальной и регионарной сегментарной сократимости левого желудочка всем пациентам повторно проводили селективную коронарографию и левую вентрикулографию на десятые сутки. Анализ функции левого желудочка проводили с использованием цифровой количественной обработки изображения на компьютере Hicor фирмы Siemens.

Оценка повреждения миокарда

Обширность повреждения миокарда оценивали с помощью количественного анализа в

динамике кардиоспецифичных ферментов – тропонина I и миоглобина. Забор крови (5 мл из кубитальной вены) на маркеры повреждения кардиомиоцитов в соответствии с существующими рекомендациями проводили в момент реканализации и через 12 и 24 ч после выполнения процедуры [20]. После 15-минутной инкубации кровь центрифугировали при скорости 4000 об/мин. в течение 10 мин. 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 и 1,0 нг/мл соответственно. Некротическим повреждением миокарда считали увеличение концентрации тропонина I выше 1,5 нг/мл и миоглобина выше 90 нг/мл.

Все больные в течение первых 2 дней проходили динамическое наблюдение в блоке интенсивной терапии (БИТ) с последующим переводом в кардиологическое отделение. Здесь больным проводили дальнейшее обследование, включающее в себя суточное мониторирование ЭКГ, ультразвуковое исследование сердца и на 8-е сутки – велоэргометрию. Всем пациентам на 10-е сутки заболевания выполняли селективную коронарографию и левую венгерулографию с анализом глобальной и сегментарной сократимости левого желудочка сердца. Средний срок пребывания пациентов в стационаре составил $12,3 \pm 1,9$ суток. Спустя 1 месяц от начала заболевания информацию о состоянии здоровья исследованных пациентов получали по телефону.

Статистический анализ

Все данные представлены в виде среднего значения $\pm$ СО (стандартное отклонение), сравнения между группами проводились методом парного Т-теста. Различия между пропорциональными параметрами оценивались с помощью метода хи-квадрата. Анализ показателей реперфузионного повреждения миокарда, и сегментарной сократимости проводили с помощью парного теста Вилкоксона. Анализируемые клинические характеристики включали в себя: возраст, общее время ишемии, наличие проявлений левожелудочковой недостаточности, внутрисердечное введение фосфокреатина и мексикора, диаметр стеноза после ангиопластики, динамика тропонина I, динамика миоглобина, изменение ФВ ЛЖ, а также КДО ЛЖ и КСО ЛЖ. Логический регрессионный анализ использован для оценки серьезных осложнений через один месяц от

начала заболевания. Вероятность $p < 0,05$ считалась статистически значимой.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

Основные клинко-ангиографические показатели исследованных больных также как и данные эндоваскулярных процедур представлены в табл. 2 и на рис. 3

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

Данные	Группа	1-я	2-я	3-я	p
Кол-во пораженных артерий		$1,3 \pm 0,3$	$1,2 \pm 0,4$	$1,2 \pm 0,4$	Нд
Диаметр сосуда, мм		$3,5 \pm 0,3$	$3,4 \pm 0,3$	$3,3 \pm 0,4$	Нд
Протяженность окклюзии, мм		23 ± 6	21 ± 7	24 ± 6	Нд
Наличие внутри- и межсистемных коллатералей, %		15,1	12,2	17,3	Нд
Стентирование ИОА, %		0	21	8	P=0,02
Выраженность остаточного стеноза после процедуры, %		25	17	28	Нд
Общее время ишемии, мин.		318 ± 35	288 ± 24	294 ± 24	Нд
Интервал «дверь-баллон», %		37 ± 11	45 ± 14	48 ± 12	Нд
Летальность, %		0	0	0	Нд

Как видно из таблицы 2, сравниваемые группы больных по большинству показателей достоверно не различались, единственно в первой группе несколько чаще отмечали окклюзию ПМЖВ по сравнению с 2-й и 3-й группами. В 85% случаев внутри- и межсистемный коллатеральный кровоток в окклюзированной ИОА у обследуемых пациентов отсутствовал. Как мы уже отмечали, при окклюзии ИОА выполняли процедуру механической реканализации и баллонной ангиопластики. В подавляющем большинстве случаев во всех изученных группах инфарктотвержденной артерией была ПМЖВ ЛКА (рис 3).

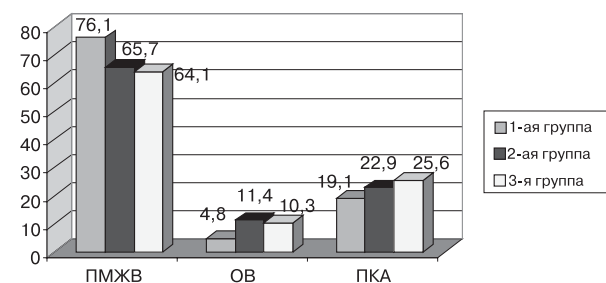


Рис. 3. Частота выполнения ЭВП в различных коронарных сосудах, %.

Как показало проведенное динамическое исследование кардиоспецифических энзимов в крови, их показатели были значительно повышены у всех без исключения больных, и уровень концентрации достигал пика примерно к 12 часам от начала заболевания. Однако следует особо отметить, что концентрация энзимов в сыворотке

крови в изученных группах достоверно различались ($p < 0,05$) (рис. 4).

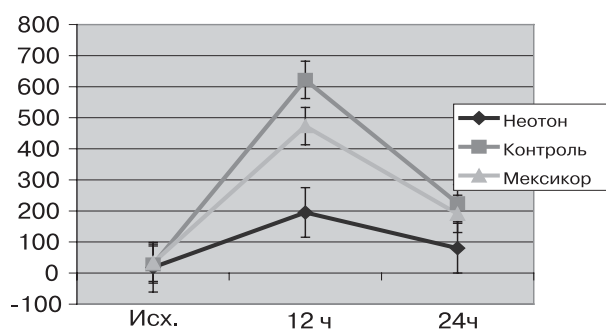


Рис. 4. Динамика изменения абсолютной концентрации тропонина I в исследуемых группах, (нг/мл)

Как видно из рисунка, через 12 ч после начала заболевания концентрация тропонина I в сыворотке крови в 3-й группе достигала $690,3 \pm 27,4$ нг/мл и была достоверно выше по сравнению с двумя другими группами ($195,7 \pm 31,9$ нг/мл и $430,6 \pm 25,3$ нг/мл соответственно). Между тем исходно эти группы по данным показателям достоверно не отличались. Это указывает на гибель большей массы миокарда у пациентов этой группы, нежели в двух других группах.

На рисунке 5 представлена динамика концентрации миоглобина – биохимического маркера, наиболее рано появляющегося в сыворотке крови при ОИМ.

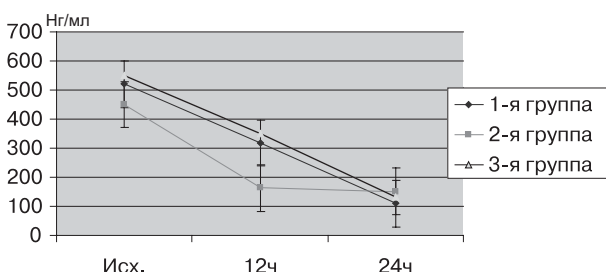


Рис. 5. Динамика абсолютной концентрации миоглобина в сыворотке крови пациентов исследуемых групп

Так же как и в случае тропонина, уровень миоглобина исходно, то есть до выполнения эндоваскулярных процедур восстановления кровотока и введения в первых двух группах внутрикоронарных кардиоцитопротекторов, был приблизительно равен в изученных группах ($p > 0,05$), то есть не было статистически достоверной разницы (рис. 5). Однако к 12 ч после начала заболевания и проведенного внутрикоронарного лечения кардиоцитопротекторами наблюдали достоверно более низкую концентрацию миоглобина во 2-й группе по сравнению с 3-й группой ($163,1 \pm 39,1$ нг/мл против $351,2 \pm 41,3$ нг/мл соответственно).

Данные левой вентрикулографии пациентов в изученных группах исходно и на 10-е сутки заболевания представлены в таблице 3 и на рисунках 6-10.

Проведенное исследование показало, что в тех областях левого желудочка, где, по данным

ЭКГ был расположен очаг острого инфаркта миокарда, в большинстве случаев отмечали акинез ЛЖ, тогда как в неповрежденных сегментах ЛЖ практически во всех случаях наблюдали гиперкинез, который можно расценивать как компенсаторную реакцию сердца на выключение определенной части левого желудочка из функции. Гиперкинез по данным динамического ультразвукового наблюдения уменьшался со временем и возвращался к норме через 1–2 недели.

Таблица №3. Динамика глобальной и сегментарной сократимости ЛЖ в изученных группах

	Группа	Исходно	10-е сутки	p
ФВ ЛЖ, %	1-я	$39,4 \pm 7,3$	$50,8 \pm 5,4$	$<0,05$
	2-я	$41,8 \pm 6,1$	$52,7 \pm 5,6$	$<0,05$
	3-я	$52,1 \pm 5,8$	$49,9 \pm 7,2$	Нд
КДО ЛЖ, мл	1-я	$176,2 \pm 11,4$	$180,4 \pm 15,2$	Нд
	2-я	$204,2 \pm 10,8$	$189,7 \pm 13,3$	$<0,05$
	3-я	$172,6 \pm 9,2$	$190,5 \pm 12,5$	$<0,001$
КСО ЛЖ, мл	1-я	$106,7 \pm 7,3$	$88,8 \pm 8,1$	$<0,05$
	2-я	$102,4 \pm 9,8$	$79,3 \pm 10,3$	$<0,05$
	3-я	$94,6 \pm 9,6$	$97,3 \pm 11,4$	нд
Сегментарная сократимость ЛЖ (%)				
I сегмент	1-я	$38,2 \pm 7,3$	$47,4 \pm 6,1$	$<0,05$
	2-я	$33,6 \pm 5,1$	$42,0 \pm 5,9$	$<0,05$
	3-я	$39,5 \pm 5,9$	$42,6 \pm 6,3$	Нд
II сегмент	1-я	$4,3 \pm 6,7$	$18,2 \pm 7,5$	$<0,001$
	2-я	$7,5 \pm 6,6$	$21,7 \pm 5,3$	$<0,001$
	3-я	$21,9 \pm 7,3$	$19,7 \pm 5,5$	нд
III сегмент	1-я	$-1,5 \pm 7,4$	$6,8 \pm 5,9$	$<0,05$
	2-я	$0,2 \pm 6,3$	$4,9 \pm 6,2$	Нд
	3-я	$2,9 \pm 6,3$	$5,5 \pm 7,6$	Нд
IV сегмент	1-я	$24,5 \pm 5,6$	$26,1 \pm 8,9$	Нд
	2-я	$17,0 \pm 5,7$	$22,2 \pm 5,9$	$<0,05$
	3-я	$20,5 \pm 4,8$	$17,5 \pm 6,2$	Нд
V сегмент	1-я	$23,8 \pm 6,2$	$21,3 \pm 8,2$	Нд
	2-я	$20,6 \pm 6,0$	$30,1 \pm 6,4$	$<0,05$
	3-я	$25,1 \pm 5,7$	$14,7 \pm 6,5$	$<0,05$

Проведенное исследование показало, что на 10-е сутки заболевания в первых двух группах наблюдалось достоверное увеличение общей фракции выброса ЛЖ ($p < 0,05$), тогда как в третьей группе, наоборот, отмечалось недостоверное, но снижение этого показателя. В первой и второй группах частота постинфарктных аневризм левого желудочка была статистически недостоверно

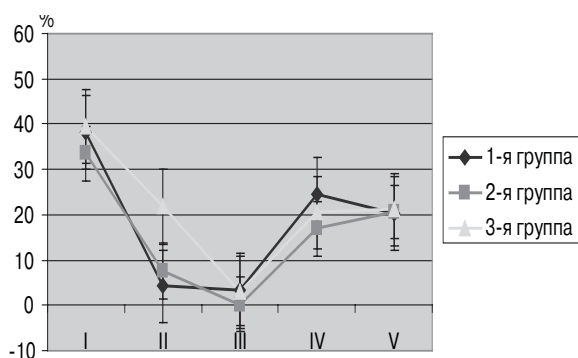


Рис. 6. Исходные показатели сегментарной сократимости миокарда ЛЖ в изученных группах.

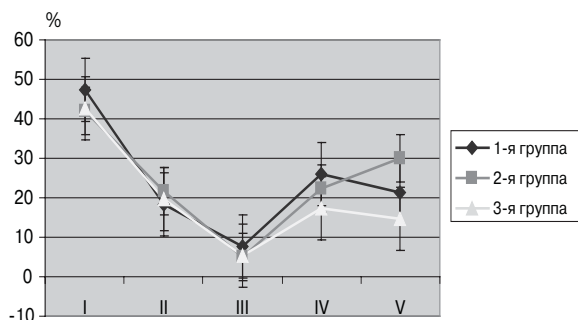


Рис. 7. Сократимость миокарда левого желудочка в изученных группах на 10-е сутки.

ниже, чем в третьей группе. В изученных группах частота составила соответственно 37,3%, 40,5% и 44,1%. Следует особо отметить и тот факт, что несмотря на то что во второй группе (где вводили мексикор) и исходно были более высокие показатели КДО ЛЖ ($p < 0,05$) чем в 1-й и 3-й группах, что указывает на худшее состояние внутрисердечной гемодинамики в этой группе больных на 10-е сутки заболевания, именно в этой группе наблюдали достоверно более выраженное улучшение функции левого желудочка.

Показатели конечно-систолического объема также достоверно снизились на 10-е сутки в 1-й и 2-й группах ($p < 0,05$), тогда как в 3-й группе, он недостоверно, но все же увеличился ($p = 0,07$).

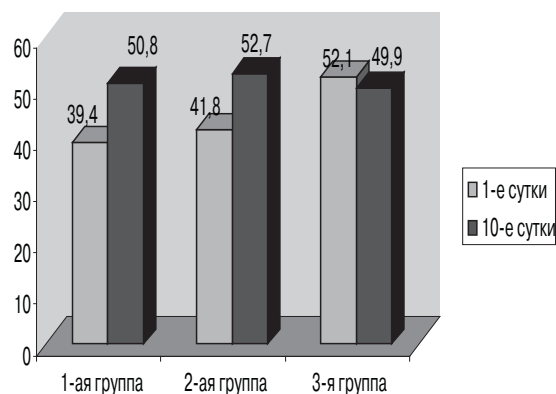


Рис. 8. Динамика ФВ ЛЖ в исследуемых группах (%).

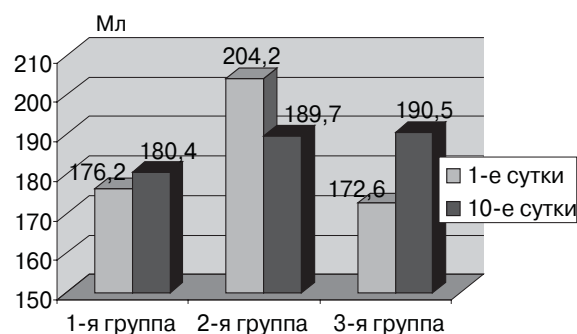


Рис. 9. Динамика КДО ЛЖ в исследуемых группах.

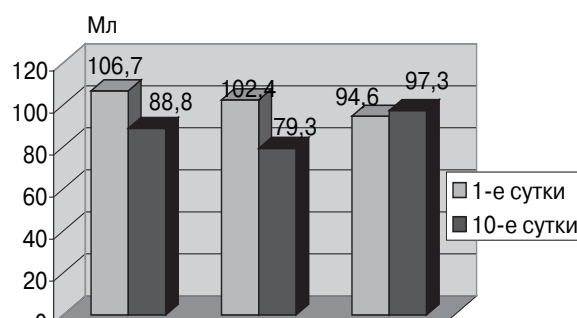


Рис. 10. Динамика КСО ЛЖ в исследуемых группах.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что в группах больных ОИМ, в которых проводилось внутрикоронарное введение неотона или мексикора после реканализации ИОА, спустя 10 дней после начала заболевания наблюдалось достоверно более существенное улучшение показателей как фракции выброса левого желудочка, так и его объемных показателей. Это косвенно может служить подтверждением факта гибели меньшей массы миокарда, чем в группе больных, не получивших внутрикоронарных кардиоцитопротекторов. На это указывает и тот факт, что в группах больных, получивших лечение кардиоцитопротекторами, отмечалась достоверно более низкая концентрация маркеров повреждения миокарда в сыворотке крови после введения этих препаратов, чем в группе пациентов, не получивших аналогичной медикаментозной терапии, тогда как исходные показатели маркеров во всех трех группах достоверно не отличались.

У всех без исключения больных в изученных группах течение заболевания на госпитальном этапе на фоне проводимого лечения было гладким, серьезных осложнений не отмечали. Пациенты всех групп получали стандартную медикаментозную терапию, используемую при лечении ОИМ (табл. 4). Исключение представляли лишь пациенты 2-й группы, которые, наряду со стандартной терапией, получали лечение мексикором по вышеуказанной схеме. Клиника стенокардии на госпитальном периоде течения заболевания отсутствовала у большинства пациентов.

Таблица 4. Медикаментозная терапия в изученных группах

Группа препаратов	1-я группа	2-я группа	3-я группа	Р
Нитраты, %	90 ± 1	90 ± 1	80 ± 2	Нд
β-блокаторы, %	80 ± 2	72 ± 2	80 ± 2	
Антагонисты-Са, %	50 ± 2	40 ± 2	40 ± 1	
Антиангинальные препараты:				
одной группы, %	0%	0%	0%	
двух групп, %	60 ± 0	60 ± 0	70 ± 8	
трех групп, %	40 ± 1	40 ± 1	30 ± 8	

Данные выполненной в период стационарного лечения велоэргометрии представлены в таблице 5.

Таблица 5. Данные велоэргометрии в изученных группах

	1-я группа	2-я группа	3-я группа	Р
Количество больных, человек	6	10	8	Нд
Средняя толерантность к физической нагрузке, Вт	89 ± 19	81 ± 17	51 ± 26	

Как видно из таблицы, более высокую толерантность к физической нагрузке наблюдали в первых двух группах (различия из-за малого количества наблюдений недостоверны).

ОБСУЖДЕНИЕ

Сегодня является общепризнанным, что в лечении острого инфаркта миокарда наиболее эффективными и желательными являются как можно более раннее восстановление кровотока в инфарктотетственной артерии и, тем самым, сохранение жизнеспособности перинфарктных зон миокарда, находящегося в ишемии. Восстановление кровотока в ИОА достигается либо медикаментозным путем системного или внутрикоронарного введения тромболитических препаратов, либо эндоваскулярными лечебными процедурами, в частности проведением ангиопластики венечных артерий. Но независимо от способа восстановления кровотока в ИОА, нежелательным, если можно так сказать, побочным эффектом этих процедур является реперфузионное повреждение миокарда, которое в той или иной степени наблюдается во всех случаях восстановленного кровотока по венечным артериям после острой их закупорки [21, 24]. Поэтому важной задачей кардиологов является поиск эффективных противодействий этому феномену, а именно реперфузионному повреждению миокарда. Определенная надежда в этом направлении исследователями возлагается на медикаментозную защиту миокарда при реперфузии [14, 18, 22]. Наиболее логичным является внутрикоронарный путь введения таких препаратов. Известны работы по внутрикоронарному введению в остром периоде инфаркта миокарда после процедуры реваскуляризации различных препаратов, таких, как магния, нитроглицерин,

аденозин. Однако эффект при использовании этих веществ реализовывался в основном за счет вазодилатации на уровне микроциркуляторного русла. В то же время более эффективным и патогенетически обоснованным представляется использование препаратов с кардиоцитопротективными свойствами, реализуемыми через разные механизмы, в том числе через быстрое восполнение энергодифицита в ишемизированном кардиомиоците.

Это и послужило основанием для проведения данной работы. Целью ее являлось изучение возможностей двух препаратов, которые условно, в силу их фармакодинамики, можно назвать кардиомиоцитопротекторами, а именно неотона и мексикора, при внутрикоронарном введении непосредственно после восстановления кровотока в венечных артериях, в предупреждении реперфузионного повреждения миокарда, с одной стороны, и в сохранении жизнеспособности ишемизированного миокарда перинфарктной зоны при ОИМ, с другой. Экспериментальными работами была доказана эффективность этих препаратов в защите миокарда от реперфузионного и ишемического повреждения миокарда, однако клинические исследования этих препаратов не дали аналогичных результатов. Это, по всей вероятности, было обусловлено, во-первых, высокой биодоступностью этих лекарств в разных органах и тканях, что приводило, если можно так выразиться, к обкрадыванию целевого органа – сердца, так как большая часть введенного препарата оставалась в других органах и тканях и лишь 1/400 дозы лекарственного вещества при первом прохождении попадала в инфарктированную область. Во-вторых, еще не факт, что даже эта доза достигала цели, так как доступ к указанной области был практически перекрыт ввиду окклюзии инфарктотетственной венечной артерии. Это и привело нас к идее использовать внутрикоронарный доступ, тем самым, избегая возможности поглощения препаратов другими органами и тканями, а также облегчая попадание препаратов к назначенному месту, так как он вводился только после восстановления кровотока в артерию, кровоснабжающую область инфаркта миокарда. Такой способ введения данных препаратов оказался оригинальным и до настоящего исследования никем из исследователей не использовался, что позволило авторам получить на него патент изобретения.

Однако в отличие от экспериментальных исследований в клинических условиях крайне затруднительно точно определить как размеры поврежденного миокарда, так и обширность сохраненного от гибели миокарда. В связи с этим мы решили использовать в качестве критерия эффективности проводимого лечения сравнительный анализ уровня специфических энзимов (миоглобин, тропонин I) у больных, получивших лечение кардиоцитопротекторами и не получивших аналогичного лечения [9–12]. В качестве второго клинического критерия оценки эффективности проведенного лечения мы использовали функциональное состояние левого желудочка, так как

известно, что имеется достоверно обратная корреляционная зависимость между обширностью поражения миокарда левого желудочка и его функциональными возможностями, а именно такими показателями, как фракция выброса и конечно-диастолический и конечно-систолический объемы левого желудочка. Особую убедительность и информативность перечисленные показатели приобретают еще и потому, что исходные их значения в изученных группах не различались и начинали отличаться друг от друга в процессе лечебных мероприятий. Исходные показатели концентрации энзимов в сыворотке, так же как показатели фракции выброса и объемов левого желудочка были примерно равны и статистически достоверно не различались в изученных группах. Приступая к обсуждению полученных результатов, следует особо отметить, что внутрикоронарное введение неотона в суммарной дозе 2 г, так же как и мексикора в дозе 200 мг, у больных ОИМ непосредственно после восстановления кровотока в ИОА не сопровождалось какими-либо осложнениями как со стороны сердечно-сосудистой системы, так и вообще в самочувствии пациентов. Следовательно, можно говорить о том, что внутрикоронарное использование препаратов неотон и мексикор у больных с ОИМ после восстановления кровотока в инфарктотвержденной артерии безопасно и не сопровождается какими-либо серьезными осложнениями на госпитальном этапе. Также следует отметить, что при примерно равных клинико-лабораторных показателях в изученных трех группах больных ОИМ, в том числе по исходным показателям концентрации в сыворотке крови кардиоспецифических энзимов (тропонин I, миоглобин) и общей фракции выброса левого желудочка спустя 12 часов после начала заболевания, а именно к этому времени при ОИМ наблюдается достижение пика концентрации энзимов в крови [13], мы выявили статистически достоверную разницу между группами больных ОИМ, получивших внутрикоронарные препараты, с одной стороны, и группой больных с ОИМ, которые такой терапии не получали, с другой. В первых двух группах показатели тропонина I и миоглобина через 12 часов были соответственно 195 и 430 нг/мл, то есть достоверно ниже, чем в третьей группе больных ОИМ (690 нг/мл). Спустя 24 часа после начала заболевания эти показатели во всех изученных группах снизились, и разницы между группами уже не наблюдалось. Следует отметить, что суммарные показатели концентрации кардиоспецифических энзимов в крови также были достоверно ниже в первых двух группах больных, чем в третьей, контрольной группе. Полученные данные с достаточно высокой долей вероятности позволяют нам говорить о том, что в группах больных, которым проводилось внутрикоронарное введение препаратов «Неотон» и «мексикор» непосредственно после восстановления кровотока в ИОА, то есть, спустя примерно 4,0–4,5 часа от начала заболевания, наблюдалось достоверно меньшее поражение миокарда, чем у аналогичных больных, не получавших внутрикоронарной медикаментозной терапии кар-

диоцитопротекторами. Косвенным подтверждением сказанного может служить и тот факт, что в первых двух группах на 10-й день заболевания наблюдался рост фракции выброса левого желудочка, тогда как в контрольной группе фракция выброса левого желудочка достоверно не изменялась. Повторное изучение фракции выброса левого желудочка мы выполняли, как уже было сказано, на 10-е сутки заболевания. К этому времени, по данным ряда авторов, исчезает компенсаторный гиперкинез, который имеет место у больных ОИМ на начальных стадиях заболевания. Как уже было отмечено, именно в этот период мы наблюдали достоверное увеличение ФВ ЛЖ в группах с внутрикоронарным введением метаболических цитопротекторов, а также положительную динамику конечно-систолических объемов. По мнению некоторых авторов, конечно-систолический объем является одним из важных прогностических факторов исхода заболевания в отдаленном периоде [29]. Учитывая достоверное уменьшение КСО в первых двух исследуемых группах, можно сделать вывод о благоприятном влиянии внутрикоронарного введения цитопротекторов на прогноз заболевания и предупреждение ремоделирования ЛЖ в дальнейшем.

Таким образом, проведенное исследование позволило прийти к заключению, что внутрикоронарное введение метаболических препаратов «Неотон» и «Мексикор» при остром инфаркте миокарда непосредственно после восстановления кровотока в сосуде является безопасным и не вызывает каких-либо существенных клинических осложнений. Между тем по сравнению с пациентами ОИМ, не получивших такого лечения, у больных после внутрикоронарного лечения неотоном и мексикором отмечается достоверно более низкая концентрация кардиоспецифических энзимов в крови, что может косвенно указывать на гибель меньшего объема мышцы сердца в инфарктированной области. На это же указывает и тот факт, что у пациентов ОИМ, получивших внутрикоронарное лечение неотоном или мексикором, на госпитальном этапе лечения имеются достоверно лучшие показатели функциональной способности левого желудочка, чем у аналогичных пациентов, не получивших такого лечения. Особо следует отметить, что исходные показатели, как концентрации энзимов в крови, так и функциональной способности левого желудочка, достоверно не различались у изученных пациентов во всех трех группах.

Все сказанное подтверждает наше предположение о благотворном влиянии неотона и мексикора на сохранение ишемизированного, но жизнеспособного миокарда, а также и на предупреждение реперфузионного повреждения миокарда. Однако малое количество наблюдений не позволяет делать далеко идущие выводы и требует дальнейшего накопления опыта.

Список литературы:

1. Струков А.Н. Серов В.В. Патологическая анатомия человека. М.: Медицина, 1993.

2. Спирилакис Н. Физиология и патофизиология сердца. М.: Медицина, 1988. т. 2.
3. Биленко М.В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов. М.: Медицина, 1989.
4. Сыркин А.Л. Инфаркт миокарда. М.: Медицина, 1991.
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 инфаркт-ответственной венечной артерии при остром инфаркте миокарда: эффективно или только эффектно? Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. 2003, № 1. С. 33.
7. Van't Hof A., Liem A., Syapranata H. et al.. Angiographic assessment of myocardial reperfusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction. // Circulation. 1998. 97. P. 2302-2306.
8. Биленко М.В. Теоретические и экспериментальные обоснования применения антиоксидантной терапии для профилактики острых ишемических повреждений в органах. М.: Наука, 1982.
9. 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. P. 677-685
10. Plebani M., Zaninotto M. Diagnostic strategies in myocardial infarction using mioglobin measurement// Eur.J.Cardiol. 1998. 19. (Suppl. N1). P12-15.
11. Chapelle J.P. Cardiac troponin J and troponin T: recent players in the field of myocardial markers" // Clin. Chem. Lab. Med., 1999. 37(1). P. 11-20
12. 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.
13. 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). P. 1360-1367.
14. Голиков А.П., Рябинин В.А., Павлов В.А. и др. Терапевтические возможности применения фосфокреатина при осложненном инфаркте миокарда. Кардиология. 1987. № 5. P. 50-53.
15. Голиков А.П., Рябинин В.А., Голиков П.П. и др. Эффективность эноксипина и неотона при нестабильной стенокардии//Тер. архив. 1996. № 1. С. 33.
16. Stewart J.T., French J.K. et al. Early noninvasive identification of failed reperfusion after thrombolysis in acute MI //J. Am. Coll. Cardiol. 1998. V. 31. N. 1, P. 1499-505.
17. Голиков А.П., Полумисков В.Ю., Руднев Д.В. и др. Новое в профилактике и диагностике реперфузионного повреждения при инфаркте миокарда: Тезисы докл. XII съезда терапевтов УССР (Ивано-Франковск, 24-26 сентября 1987 г.). Киев, 1987.
18. Руднев Д.В., Пичугин В.В., Коноров Е.А. и др. Диагностика и профилактика реперфузионного повреждения миокарда в условиях экспериментального инфаркта миокарда// Кардиология. 1988. №№28. 12. С. 94-97;
19. 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. P. 1537-1546.
20. Иоселиани Д.Г., Колединский А.Г., Кучкина Н.В. Ограничивает ли внутрикоронарное введение фосфокреатина реперфузионное повреждение миокарда при ангиопластике инфаркт-ответственной коронарной артерии в остром периоде инфаркта миокарда?//Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. 2004. № 6. С. 11.
21. Галанкина И.Е. Геморрагический инфаркт миокарда (пато- и морфогенез): Автореф. дис. док. мед. наук. Москва, 2004.
22. Шахнович Р.М. Оптимизация энергетического метаболизма у больных ишемической болезнью сердца// Русский Медицинский Журнал. 2001. № 15. С. 14-19.
23. Lopaschuk G., Belke D., Gamble J. et al. An imbalance between glycolysis and glucose oxidation//J. Pharm. Exp. Therap., 1993, V. 264, P. 135-144.
24. Ambrosio G., Tritto P. Reperfusion injury: experimental evidence and clinical implications// Am. Heart J. 1999. V. 138, P. 869-875.
25. Kloner R.A., Ganote C.E., Jennings R.B. The no-reflow phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. J. Clin. Invest., 1974, 54, 1496-1508.
26. Кузнецов А.В., Хуча З.А., Сакс В.А. Митохондриальный синтез фосфокреатина при физиологических условиях. Экспериментальная кардиология, 1989.
27. 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.
28. Крыжановский С.А., Канделаки И.Н. с соавт. Влияние экзогенного фосфокреатина на размер экспериментального инфаркта миокарда// Экспериментальная кардиология, 1989.
29. White H.D., Norris R.M., Brown M.A. et al. Left ventricular end-systolic volume as major determinant of survival after recovery from myocardial infarction//Circulation. 1987. V. 76. P. 44-51.