

Влияние миокардиальной цитопротекции и инотропной стимуляции на годовой прогноз у больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента *ST*, осложненным сердечной недостаточностью

М.Н.Синькова^{✉1}, Л.К.Исаков¹, Т.В.Пепеляева², Н.И.Тарасов¹, А.Т.Тепляков³, Ф.Ю.Мухарлямов⁴
¹ГБОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия Минздрава России. 65001, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а;
²ФКУЗ Медико-санитарная часть ГУ МВД РФ по Кемеровской области. 650000, Россия, Кемерово, ул. Кузбасская, д. 10а;
³ФГБНУ НИИ кардиологии. 634012, Россия, Томск, ул. Киевская, д. 111а;
⁴ГБУЗ Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения г. Москвы. 107140, Россия, Москва, ул. Верхняя Красносельская, д. 21

В статье дается анализ эффективности и безопасности терапии цитопротектором мeldonium дигидратом и инотропным стимулятором левосименданом на годовой прогноз у больных с инфарктом миокарда, который осложнен острой сердечной недостаточностью II–III класса по Killip, подвергнутых чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластике.

Ключевые слова: мeldonium дигидрат, левосимендан, острый инфаркт миокарда, острая сердечная недостаточность, чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика.

✉margov@inbox.ru

Для цитирования: Синькова М.Н., Исаков Л.К., Пепеляева Т.В. и др. Влияние миокардиальной цитопротекции и инотропной стимуляции на годовой прогноз у больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента *ST*, осложненным сердечной недостаточностью. КардиоСоматика. 2015; 2: 30–34.

Impact myocardial cytoprotection and inotropic stimulation at the annual prognosis in patients with myocardial infarction lifting segment *ST*, complicated heart failure

M.N.Sinkova^{✉1}, L.K. Isakov², T.V.Pepelyaeva², N.I.Tarasov¹, A.T.Teplyakov³, F.Yu.Mukharlyamov⁴
¹Kemerovo State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation. 65001, Russian Federation, Kemerovo, ul. Voroshilova, d. 22a;
²Health part RF MIA Kemerovo region. 650000, Russian Federation, Kemerovo, ul. Kuzbasskaia, d. 10a;
³State Organization Institute of Cardiology. 634012, Russian Federation, Tomsk, ul. Kievskaja, d. 111a;
⁴Moscow Centre for Research and Practice in Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine of Moscow Healthcare Department. 107140, Russian Federation, Moscow, ul. Verkhnyaya Krasnosel'skaia, d. 21

The article analyzes the effectiveness and safety of treatment cytoprotectant meldonium dihydrate and inotropic stimulator of levosimendan on an annual prognosis in patients with myocardial infarction complicated by acute heart failure II–III class Killip, subjected to percutaneous transluminal coronary angioplasty.

Key words: meldonium dihydrate, levosimendan, acute myocardial infarction, congestive heart failure, percutaneous transluminal coronary angioplasty.

✉margov@inbox.ru

For citation: Sinkova M.N., Isakov L.K., Pepelyaeva T.V. et al. Impact myocardial cytoprotection and inotropic stimulation at the annual prognosis in patients with myocardial infarction lifting segment *ST*, complicated heart failure. *Cardiosomatics*. 2015; 6 (2): 30–34.

Актуальность

За минувшие 30 лет представления врачей о диагностике и лечении инфаркта миокарда (ИМ) претерпели кардинальные изменения. Совершенно очевидно, что одной из основных стратегических целей ИМ являются ранняя реперфузия миокарда или коронарная реваскуляризация, а также предотвращение дальнейшего тромбообразования. Приоритетным направлением в лечении ишемической болезни сердца (ИБС), в частности ИМ, остается улучшение прогноза

путем профилактики [1]. Эти цели достигаются осуществлением мероприятий по изменению образа жизни, использованием инвазивных и фармакологических вмешательств. Приблизительно у 30% больных, перенесших ИМ, развивается сердечная недостаточность (СН). Прогноз у таких больных неблагоприятный. Летальность достигает 50% в течение первого года. Почти у 1/2 больных с клиническими признаками СН фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) не достигает 40%, что является прогностиче-

Рис. 1. Годовая смертность больных, перенесших ИМ.

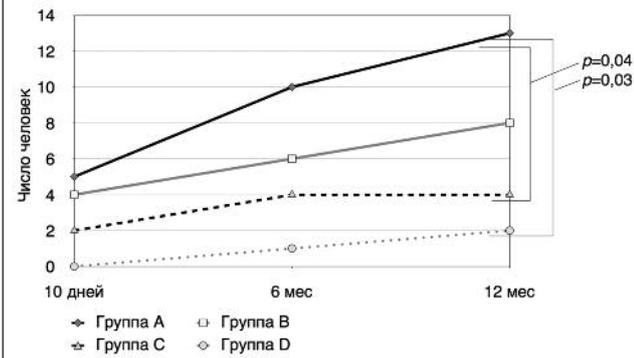
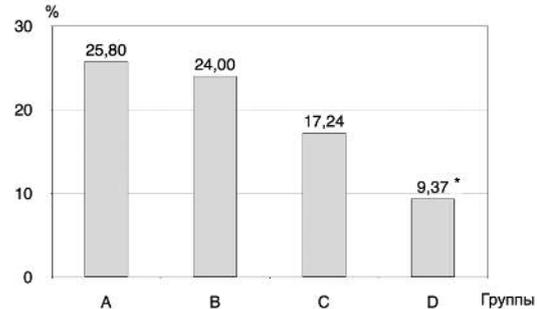


Рис. 2. Повторный ИМ в течение 12 мес наблюдения (%).



*Здесь и далее на рис. 3, 4, табл. 2: $p < 0,05$ в сравнении с группой стандартной терапии.

ски неблагоприятным фактором в развитии ИБС [2]. Своевременное и рациональное назначение коронароактивных препаратов, дезагрегантов, гиполипидемической терапии позволяет существенно улучшить результаты восстановительного лечения и оптимизировать прогноз больных с острыми формами ИБС [3]. В лечении ИМ и предупреждении его осложнений имеется ряд нерешенных, порой противоречивых вопросов [4]. В последнее время усилился интерес к использованию препаратов с цитопротективным эффектом, увеличению доз статинов, применению омега-3 полиненасыщенных жирных кислот. В настоящее время доказано отсутствие эффекта поляризующей смеси, солей магния для профилактики аритмий, однако зачастую практикующие врачи используют эти средства в лечении ИМ. Остается вопрос о применении антикоагулянтов, как прямых, так и непрямых, продолжительности их использования и дозировках [5].

Перспективным направлением современной кардиологии являются поиск и применение лекарственных препаратов, позволяющих сохранить жизнеспособный миокард в зоне инфаркта. В настоящее время отсутствуют убедительные данные о том, насколько эффективно и безопасно сочетанное применение цитопротекторов и инотропных стимуляторов в острой стадии ИМ, осложненного СН.

Поэтому, хотя в арсенале врачей и имеется большое количество лекарственных препаратов для лечения и профилактики ИМ, выбор правильной тактики терапии как после инвазивных вмешательств, так и без них остается весьма сложным.

Цель исследования – оценить влияние терапии цитопротектором мельдония дигидратом и инотропным стимулятором левосименданом на годовой прогноз у больных с ИМ, который осложнен острой СН II–III класса по Killip, подвергнутых чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластике (ЧТКА).

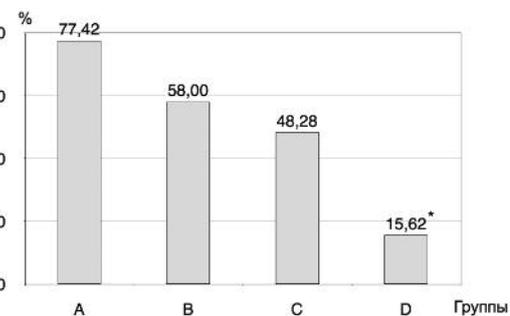
Материал и методы

В исследование были включены 130 больных (50 женщины, 80 мужчин) в возрасте от 43 до 75 лет с ИМ с подъемом сегмента ST, наличием СН II–III класса по Killip, поступивших в первые 12 ч от начала заболевания в отделение острой коронарной патологии Кемеровского кардиологического диспансера.

К критериям включения относились:

- пациенты с острым ИМ, осложненным СН II–III класса по Killip, выжившие в течение первых 3 сут с момента госпитализации;

Рис. 3. Частота прогрессирования стенокардии в течение 12 мес (%).



- проведение ЧТКА симптомзависимой коронарной артерии в первые 12 ч от ИМ;
 - ФВ по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) <40%;
 - возраст от 40 до 75 лет включительно;
 - отсутствие психических заболеваний в анамнезе;
 - при наличии сопутствующих хронических заболеваний – фаза ремиссии;
 - подписание больным информированного согласия на участие в исследовании.
- Критерии исключения:*
- признаки кардиогенного шока на момент госпитализации;
 - серьезная сопутствующая патология, требующая медикаментозной коррекции (острые и хронические заболевания легких, тяжелое течение сахарного диабета, печеночная и почечная недостаточность, острое нарушение мозгового кровообращения, перенесенное в течение предыдущих 6 мес, психические и моторные нарушения, онкологические заболевания);
 - невозможность последующего наблюдения.

До включения в исследование все пациенты получали традиционную медикаментозную терапию, включавшую комбинацию β -адреноблокаторов и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, диуретики, антагонисты кальция, статины, нитраты, дезагреганты до стабилизации гемодинамики. На 3-и сутки течения ИМ, после стабилизации состояния, на этапе включения в исследование методом случайной выборки пациенты были разделены на группы (рис. 1): группа А (n=36) – пациенты, получавшие стандартную комплексную терапию, включавшую нитраты, ацетилсалициловую кислоту, клопидогрел, тиазидные и петлевые диуретики, антагонисты альдостерона, β -адреноблокаторы, ингибито-

Рис. 4. Повторные госпитализации пациентов в течение 12 мес после перенесенного ИМ (%).



ры ангиотензинпревращающего фермента; группа В (n=29) – больные, получавшие стандартную терапию и терапию цитопротектором мельдония дигидратом в течение 10 дней после рандомизации в виде внутривенной инфузии; группа С (n=31) – пациенты, получавшие стандартную терапию и терапию инотропным стимулятором левосименданом на 3-и сутки течения ИМ в виде однократной внутривенной инфузии; группа D (n=34) – применявшие стандартную терапию, терапию мельдония дигидратом в течение 10 дней после рандомизации, лечение левосименданом на 3-и сутки течения ИМ в виде однократной внутривенной инфузии. Этап реконвалесценции ИМ (амбулаторно-поликлинический этап) предусматривал оценку через 12 мес следующих показателей:

- 1) клинических особенностей течения постинфарктного периода;
- 2) тест 6-минутной ходьбы (ТШХ);
- 3) ЭхоКГ-контроль внутрисердечной гемодинамики.

Статистическая обработка результатов

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью пакета программ Statistica 8.0.360.0 (StatSoft, Inc.). Для оценки показателей до и после лечения применялись непараметрические критерии (Уилкоксона, Манна–Уитни). Дополнительно проводился анализ различия частот в трех и более группах с использованием метода Краскела–Уоллиса. Анализ различия частот в двух независимых группах велся при помощи точного критерия Фишера с двусторонней доверительной вероятностью, критерия χ^2 с поправкой Йетса; рассчитывали: медиану, верхний и нижний квартили (Med(25;75pers)). Уровень статистической значимости (p) принимался равным 0,05.

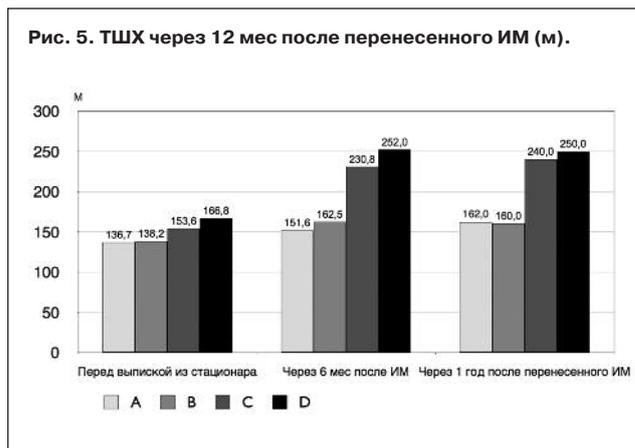
Результаты и обсуждение

Нами отмечено достоверное уменьшение смертности больных с сочетанным применением цитопротектора и левосимендана (см. рис. 1).

Следует отметить тенденцию к уменьшению смертности в группе В. Сходные данные получены и при анализе частоты возникновения повторных ИМ (рис. 2). Отмечено, что при сохранении достоверности в дальнейшем уменьшении частоты повторных ИМ в группе D статистической значимости подобного показателя при имеющейся тенденции к его улучшению так и не было достигнуто.

На примере четырех групп больных, которые перенесли ИМ, осложненный СН, нами изучена годовая частота прогрессирования стенокардии (рис. 3).

Рис. 5. ТШХ через 12 мес после перенесенного ИМ (м).



В группе со стандартной терапией прогрессирование стенокардии наблюдалось у 24 (77,42%) пациентов, в группе В (с дополнительным применением мельдония дигидрата) частота встречаемости прогрессирования стенокардии также оставалась высокой, наблюдалась у 17 (58%) пациентов, статистически значимого снижения встречаемости не получено; $p>0,05$. В группе С (использование левосимендана) встречаемость прогрессирования стенокардии в течение года снизилась статистически значимо, наблюдалась у 14 (48,28%) больных; $p=0,038$. В группе D с применением комбинации стандартной терапии мельдония дигидрата и левосимендана частота встречаемости прогрессирующей стенокардии была достоверно ниже, чем в группе стандартной терапии, сохранив достигнутую к 6-му месяцу наблюдения разницу по этому показателю; $p=0,007$.

Тем самым назначение дополнительных препаратов, таких как левосимендан и мельдония дигидрат, в сочетании и по отдельности, статистически значимо снижает частоту прогрессирования стенокардии у пациентов в течение 1-го года жизни после перенесенного ИМ, осложненного СН, однако максимальный эффект был достигнут с назначением комбинированной терапии в составе мельдония дигидрата, левосимендана и стандартной терапии.

В группе со стандартным подходом к лечению ИМ 20 (64,52%) пациентов обратились за медицинской помощью в связи с декомпенсацией хронической СН (ХСН), которая в группе В встречалась у 15 (60%) больных, но осталась достоверно незначимой и к концу 1-го года; $p>0,05$. В группе С с назначением левосимендана в острой стадии ИМ частота встречаемости декомпенсации ХСН статистически значимо снизилась, наблюдалась у 9 (31,03%) пациентов; $p=0,034$. При комбинированном назначении мельдония дигидрата, левосимендана и стандартной терапии в группе D данное осложнение течения ИБС наблюдалось у 9 (28,12%) пациентов, сохраняя достигнутое к 6-му месяцу наблюдения статистически значимое различие с группой стандартной терапии.

Анализируя изложенное, мы пришли к выводу, что, несмотря на высокую частоту декомпенсации ХСН у больных, которые перенесли ИМ, осложненный СН, и которые подверглись чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ) симптомзависимой коронарной артерии, назначение как левосимендана, так и мельдония дигидрата в сочетании со стандартной терапией в острой стадии ИМ снижает частоту декомпенсаций ХСН в постинфарктный период.

Похожие показатели получены и при анализе частоты повторных госпитализаций в течение года на

Таблица 1. Проведение реваскуляризации миокарда в течение 1 года после перенесенного ИМ

Реваскуляризация	Группа А (n=36)		Группа В (n=29)		Группа С (n=31)		Группа D (n=34)		Н	Р
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Плановое ЧКВ	7	19,4	8	27,59	7	22,58	6	17,65	6,021	0,111
Экстренное ЧКВ	8	22,22	6	20,6	4	12,9	4	11,76	7,61	0,055
Аортокоронарное шунтирование	8	22,22	4	13,79	11	3,55	11	3,23	5,270	0,153
ЧКВ всего	15	41,67	14	48,28	12	38,7	12	35,29	6,221	0,1014

Таблица 2. ЭхоКГ через 1 год после перенесенного ИМ

Группы	Группа А (n=36)	Группа В (n=29)	Группа С (n=31)	Группа D (n=34)	Н	Р
ФВЛЖ (средняя; медиана; интерквартильный размах)	37,2; 37; 36–39	36,65; 36; 34–38	40,08; 40; 39–42	40,96*; 40; 38–44	26,777	0
КДО (средний; медиана; интерквартильный размах)	218; 220; 210–225	222,25; 220; 210–232,5	211,15; 210; 190–225	211,29; 210; 190–225	4,321	0,229
КСО (средний; медиана; интерквартильный размах)	117,99; 135,45; 124,7–145,1	111,25; 133,82; 120,55–143,25	110,06*; 119; 106,4–137,6	108,89*; 112; 104,5–138,6	1,1677	0,086

Примечание. КСО – конечно-систолический объем, КДО – конечно-диастолический объем.

блюдения (рис. 4): в данный период сохранялся благоприятный эффект назначения как левосимендана, так и комбинации левосимендана и мельдония дигидрата, достигнутый к 6-му месяцу наблюдения.

Анализ ТШХ через 12 мес после перенесенного ИМ, осложненного СН (рис. 5), выявил существенную прибавку в преодолеваемой дистанции в группе С (с применением левосимендана) и группе D (с применением левосимендана и мельдония дигидрата), что свидетельствует об отсутствии нивелирования положительного эффекта при применении этих препаратов в острой стадии осложненного ИМ в течение последующего года наблюдения.

Количество плановых реваскуляризаций (табл. 1) в исследуемых группах статистически значимо не различалось, что обусловлено схожей ангиографической картиной на момент включения пациентов в исследование. Экстренные ЧКВ в течение 12 мес после перенесенного ИМ, осложненного СН, в группах С и D выполнялись реже, что и следовало ожидать после получения данных о статистически значимом снижении частоты обострений ИБС в этих группах. Учитывая стоимость выполнения таких процедур, следует говорить и об экономической эффективности применения левосимендана как отдельно, так и в комбинации с мельдония дигидратом, хотя изучение таковой и не являлось целью настоящей работы.

При анализе показателей внутрисердечной гемодинамики через 12 мес (табл. 2) нами определено достоверное улучшение сократимости миокарда ЛЖ и показателя конечного систолического объема в группе D. В других группах ФВ статистически значимо не различалась. Таким образом, более высокий показатель ФВ в группе комбинированного лечения является благоприятным прогностическим признаком у таких пациентов, что подтверждено нами и ранее при анализе неблагоприятных событий в течение 12 мес наблюдения.

Выводы

Комбинированное применение цитопротектора мельдония дигидрата и инотропного стимулятора левосимендана у больных, которые перенесли ИМ, осложненный СН II–III класса по Killip, подвергнутых ЧТКА в первые 12 ч от начала развития симптомов, улучшает годовой прогноз, способствуя снижению частоты реинфарктов, повторных госпитализаций, связанных с прогрессированием ИБС и СН.

Совместное применение цитопротектора мельдония дигидрата и инотропного стимулятора левосимендана у больных, которые перенесли ИМ, осложненный СН, приводит к улучшению внутрисердечной гемодинамики, что проявляется в достоверном увеличении ФВЛЖ, регистрируемом спустя 12 мес после индексного события.

Литература/References

1. Аронов ДМ, Бубнова МГ, Позосова ГВ. Постстационарный этап реабилитации больных ишемической болезнью сердца. Сердце. 2005; 2: 103–7. / Aronov DM, Bubnova MG, Pogosova GV. Poststationarnyi etap reabilitatsii bol'nykh ishemicheskoi bolezni u serdtsa. Serdtse. 2005; 2: 103–7. [in Russian]
2. Бойцов СА. Прогресс в терапии, особенности и проблемы современной клинической практики. Тер. архив. 2008; 4: 76–8. / Boitsov SA. Progress v terapii, osobennosti i problemy sovremennoi klinicheskoi praktiki. Ter. arkhiv. 2008; 4: 76–8. [in Russian]
3. Карпов ЮА, Сорокин ЕВ, Фомичева ОА. Воспаление и атеросклероз – состояние проблемы и нерешенные вопросы. Сердце. 2003; 6: 94. / Karpov IuA, Sorokin EV, Fomicheva OA. Vospalenie i ateroskleroz – sostoianie problemy i neresbennye voprosy. Serdtse. 2003; 6: 94. [in Russian]
4. Явелов ИС. Принципы лечения острой сердечной недостаточности. Медицина неотложных состояний. 2011; 1–2 (32–33). / Iavelov IS. Printsipy lecheniia ostroi serdechnoi nedostatochnosti. Meditsina neotlozhnykh sostoianii. 2011; 1–2 (32–33). [in Russian]
5. Мареев ВЮ, Беленков ЮН. Перспективы в лечении хронической сердечной недостаточности. Вестн. НИИТ и ИО, 2005. / Mareev VJu, Belenkov IuN. Perspektivy v lechenii khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti. Vestn. NIIT i IO, 2005. [in Russian]
6. Садовникова ИИ. Кардиопротекторы. Недооцененные возможности. РМЖ. 2009; 17 (18). / Sadovnikova II. Kardioprotektory. Nedootsenennye vozmozhnosti. RMZh. 2009; 17 (18). [in Russian]
7. Сидоренко БА, Преображенский ДВ, Батыралиев ТА и др. Современные подходы к лечению хронической сердечной недостаточности у взрослых больных (по материалам рекомендаций Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца 2005 г.). Кардиология. 2006; 4: 95–102. / Sidorenko BA, Preobrazhenskii DV, Batoryaliev TA i dr. Sovremennye podkhody k lecheniiu khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti u vzroslykh bol'nykh (po materialam rekomendatsii Amerikanskoi kollegii kardiologov i Amerikanskoi assotsiatsii serdtsa 2005 g.). Kardiologiya. 2006; 4: 95–102. [in Russian]

8. Barton M, Kiowski W. The Therapeutic potential of endothelin receptor antagonists in cardiovascular disease. *Curr Hypertens Rep* 2001; 3: 322–30.
9. Daly CA, de Stavola B, Sendon JL et al. Predicting prognosis in stable angina: results from the Euro heart survey of stable angina: prospective observational study. *BMJ* 2006; 332: 262–7.

Сведения об авторах

Синькова Маргарита Николаевна – канд. мед. наук, ГБОУ ВПО КемГМА. E-mail: margov@inbox.ru

Исаков Леонид Константинович – канд. мед. наук, ГБОУ ВПО КемГМА. E-mail: isakovy@inbox.ru

Пепеляева Татьяна Васильевна – канд. мед. наук, врач-терапевт ФКУЗ МСЧ МВД РФ по Кемеровской области. E-mail: doccard-ktv@mail.ru

Тарасов Николай Иванович – д-р мед. наук, проф. ГБОУ ВПО КемГМА

Тепляков Александр Трофимович – д-р мед. наук, проф., акад. РАЕН, рук. отд-ния сердечной недостаточности ФГБНУ НИИ кардиологии

Мухарлямов Федор Юрьевич – д-р мед. наук, ГБУЗ МНПЦ МРВСМ, рук. отд. медицинской реабилитации больных с заболеваниями бронхолегочной системы, проф. каф. реабилитационной и спортивной медицины Института повышения квалификации ФМБА России. E-mail: fedormed1@rambler.ru

— * —