

На правах рукописи

КОЛЕСНИКОВ ВАДИМ СЕРГЕЕВИЧ

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ПРЕ-
И ПОСТКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ АДЕНОЗИНОМ
В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ
МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST, ПОДЛЕЖАЩИХ
ПЕРВИЧНОМУ ЧРЕСКОЖНОМУ КОРОНАРНОМУ ВМЕШАТЕЛЬСТВУ**

14.01.05 – кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Донецк – 2018

Работа выполнена в Институте неотложной и восстановительной хирургии имени В.К. Гусака, г. Донецк

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Ватутин Николай Тихонович

Официальные оппоненты: **Черкесов Владимир Владимирович,**
доктор медицинских наук, старший научный сотрудник, заведующий кафедрой организации и технического обеспечения аварийно-спасательных работ государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Академия гражданской защиты»

Ушаков Алексей Витальевич,
доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренней медицины № 1 с курсом клинической фармакологии Медицинской академии им. С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И.Вернадского»

Ведущая организация: ГУ ЛНР «**Луганский государственный медицинский университет имени святителя Луки**», г. Луганск, МЗ ЛНР

Защита состоится «23» мая 2018 года в 11.00 часов на заседании диссертационного совета Д 01.010.02 при государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» по адресу: 283003, г. Донецк, пр. Дзержинского, 43 а; e-mail: spec-sovet-01-010-02@dnmu.ru.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» по адресу: 283003, г. Донецк, пр. Ильича, 16 (<http://dnmu.ru/>).

Автореферат разослан « ____ » _____ 2018 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 01.010.02

Е.В. Щукина

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Несмотря на определённые успехи, достигнутые в профилактике и лечении кардиоваскулярной патологии, ишемическая болезнь сердца (ИБС) по-прежнему лидирует в структуре заболеваемости и смертности экономически развитых стран (Sanchis-Gomar F., 2016; Santulli G., 2013; Thygesen K., 2013). Ежегодно ИБС уносит жизни более 6,0 миллионов человек во всем мире, при этом одной из наиболее частых причин смерти является острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМпST).

В настоящее время краеугольным камнем ведения больных с ОИМпST является ранняя реперфузионная стратегия. Своевременная и успешная реваскуляризация инфаркт-зависимой артерии служит залогом ограничения размеров некроза сердечной мышцы, замедления процессов её ремоделирования и улучшения дальнейшего прогноза. Важность скорейшей реперфузии при инфаркте миокарда (ИМ) в настоящее время не подвергается сомнению, а реперфузионные методики (тромболизис, стентирование, ангиопластика) включены в современные стандарты оказания помощи больным острыми формами ИБС (Диагностика и лечение больных с острым инфарктом миокарда с подъемом ST электрокардиограммы: клинические рекомендации, 2014; ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization, 2014).

В то же время известно (Rezkalla S. H., 2017), что внезапное возобновление перфузии в ишемизированном участке миокарда может приводить к увеличению масштабов повреждения сердечной мышцы, снижению её сократительной способности и появлению жизнеугрожающих аритмий. В последние годы такие неблагоприятные последствия интракоронарных вмешательств стали обозначать термином «малые повреждения миокарда» (Авакян-Зарандия Э. И., 2008; Любимов А.В., 2013; Чичкова М.А., 2016). Другой проблемой современной эндоваскулярной хирургии является недостаточная перфузия ишемизированного участка сердечной мышцы после стентирования либо ангиопластики. Хотя выполнение чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) в большинстве случаев ведет к успешному восстановлению коронарного кровотока, до 40 % пациентов не достигают полной реперфузии миокарда, несмотря на проводимое лечение (Kalogeris T., 2016). Это явление определяется как феномен «no-reflow», а его возникновение после первичного ЧКВ при остром ИМ трудно поддается коррекции и ассоциируется с ухудшением внутригоспитального и отдаленного прогноза (Nazir S.A., 2015; Monteleone P.P., 2016).

Эффективные методы профилактики реперфузионных повреждений миокарда и предупреждения феномена «no-reflow» пока не разработаны, а клинические исследования в этой сфере носят единичный характер (Мрочек А.Г., 2014). В последние десятилетия было предложено большое количество кардиопротекторных методик с использованием циклоспорина, предсердного натрийуретического пептида, гипотермии, гипероксемической терапии (Gupta S., 2016; Lim S.Y., 2016). Однако большинство из предложенных подходов,

направленных на предотвращение последствий ишемии/реперфузии, оказались сопряжены с низкой экспериментальной эффективностью и не могли быть перенесены в клиническую практику.

В то же время было показано, что сердечная мышца обладает удивительной природной способностью адаптироваться к ишемии и реперфузионному стрессу, которая реализуется через механизмы ишемического пре- и посткондиционирования (Лупанов В.П., 2011; Маслов Л.Н., 2014). Ишемическое преко́ндиционирование позволяет в некоторых случаях предотвратить развитие острого ИМ, а при его возникновении обеспечивает меньшие размеры зоны некроза, уменьшает вероятность появления аритмий, и предупреждает серьезные нарушения функции левого желудочка (ЛЖ) (Абусуева Б.А., 2017; Любимов А.В., 2016).

Результаты исследований последних лет показали, что существует ряд фармакологических препаратов, способных инициировать и/или продлевать эффект ишемического пре- и посткондиционирования. Одним из наиболее перспективных направлений фармакологической кардиопротекции у больных с ИМ представляется использование аденозина. В некоторых исследованиях внутривенное либо внутрикоронарное введение этого препарата наряду с проведением тромболитической терапии либо ЧКВ приводило к уменьшению объёма некротизированного миокарда и размера дефекта перфузии у пациентов с острым ИМ (Abete P., 2010; Kopecky S.L., 2003; Ross A.M., 2005). Данные крупных мета-анализов (Gao Q., 2015; Bulluck H., 2016) свидетельствуют о том, что парентеральная терапия аденозином ассоциируется с уменьшением частоты возникновения новых случаев сердечной недостаточности и феномена «no-reflow» по сравнению с плацебо.

Тем не менее, внутривенное либо внутрикоронарное применение аденозина лимитировано сложностью введения и дозирования препарата и необходимостью тщательного контроля показателей гемодинамики, а его эффективность ограничена быстрой деградацией препарата в кровеносном русле (Маслов Л.Н., 2014). Поэтому актуальным является поиск веществ подобных аденозину, но имеющих более благоприятный фармакокинетический профиль. В этом аспекте особый интерес представляют различные таблетированные аденозинсодержащие препараты, сочетающие в себе благоприятные фармакологические свойства жидких форм аденозина и удобство применения, в том числе возможность длительного назначения после ЧКВ. Дополнительное использование пероральных аденозинсодержащих препаратов в периоперационный период первичного ЧКВ у больных ОИМпST может способствовать повышению эффективности реваскуляризации миокарда, предупреждению реперфузионных осложнений и улучшению кардиоваскулярного прогноза.

Степень разработанности темы

Несмотря на довольно большое количество экспериментальных и клинических исследований, посвященных эффективности внутривенного и внутрикоронарного применения аденозина при ОИМпST, до настоящего времени не предпринималась попытка оценить влияние таблетированных форм препарата

на течение и исход заболевания. Кроме того, до сих пор не изучены отдаленные результаты применения фармакологического пре- и посткондиционирования аденозином у данной категории больных.

Исходя из вышеизложенного, сформулированы цель и задачи данного исследования.

Цель работы: повышение эффективности лечения и улучшение прогноза у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, подлежащих первичному чрескожному коронарному вмешательству, путем фармакологического пре- и посткондиционирования с использованием аденозина.

Задачи исследования:

1. Установить влияние фармакологического пре- и посткондиционирования аденозином, применяемого в дополнении к стандартной терапии больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, на эффективность реваскуляризации и частоту развития реперфузионного повреждения миокарда при первичном чрескожном коронарном вмешательстве.

2. Проанализировать структурно-функциональное состояние миокарда, частоту возникновения и выраженность сердечной недостаточности на фоне применения аденозина в госпитальном и отдаленном периоде заболевания.

3. Определить влияние фармакологической кардиопротекции аденозином на риск развития эпизодов ишемии миокарда, качество жизни и продолжительность госпитализации больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST.

4. Оценить эффективность аденозина в уменьшении риска кардиоваскулярных событий и смертности пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в ближайшем и отдаленном периоде заболевания.

5. Выявить факторы, влияющие на эффективность фармакологического пре- и посткондиционирования аденозином, и оптимизировать его применение у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, подлежащих первичному чрескожному коронарному вмешательству.

Объект исследования – больные с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST.

Предмет исследования – эффективность реваскуляризации, реперфузионное повреждение миокарда, клиническое течение и исходы ОИМпST, продолжительность госпитализации и качество жизни больных на фоне применения фармакологического пре- и посткондиционирования аденозином и стандартной терапии.

Научная новизна исследования

В работе впервые разработан способ фармакологического пре- и посткондиционирования с использованием аденозина, применение которого позволяет снизить риск развития реперфузионного повреждения миокарда, способствует уменьшению выраженности ремоделирования и улучшению сократительной функции ЛЖ, сопровождается улучшением качества жизни, снижением частоты ишемических эпизодов и повторных госпитализаций по

сердечно-сосудистым причинам у пациентов с ОИМпСТ, подлежащих первичному ЧКВ. Получены дополнительные сведения о клинико-демографических факторах, влияющих на эффективность фармакологического прекондиционирования: установлено, что независимыми предикторами низкой эффективности аденозина являются возраст старше 60 лет, сопутствующий сахарный диабет (СД), нарушение функции почек, ранее перенесенный ИМ, низкая фракция выброса (ФВ) ЛЖ и длительное время от начала ангинозного приступа до реваскуляризации. Впервые у пациентов с ОИМпСТ, подлежащих первичному ЧКВ, разработана математическая модель прогнозирования эффективности фармакологического прекондиционирования аденозином. Впервые доказана эффективность аденозина в улучшении отдаленного кардиоваскулярного прогноза и снижении смертности у тщательно отобранных категорий пациентов с ОИМпСТ.

Теоретическая и практическая значимость работы

Внедрение в широкую клиническую практику предложенного способа фармакологического пре- и посткондиционирования с использованием аденозина у пациентов с ОИМпСТ, подлежащих первичному ЧКВ, позволяет снизить риск развития реперфузионного повреждения миокарда, способствует уменьшению выраженности ремоделирования и улучшению сократительной функции ЛЖ, сопровождается улучшением качества жизни, снижением частоты ишемических эпизодов, клинически выраженной хронической сердечной недостаточности (ХСН) и повторных госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам. Применение разработанной методики фармакологического пре- и посткондиционирования у категории пациентов с высокой прогнозируемой эффективностью лечения, помимо указанных благоприятных эффектов, ассоциируется с улучшением ближайшего и отдаленного кардиоваскулярного прогноза.

Включение в педагогических процесс в медицинских вузах полученных сведений о роли аденозина как триггера пре- и посткондиционирования будет способствовать расширению существующих представлений о механизмах и способах кардиопротекции при ОИМпСТ.

Методология и методы исследования: проспективное открытое рандомизированное исследование.

Методы исследования: клинические (анализ жалоб, анамнеза заболевания, сопутствующей патологии, объективный осмотр больного, определение класса острой сердечной недостаточности (ОСН) по Killip, класса ХСН по NYHA, оценка качества жизни с помощью опросника EQ-5D, анализ частоты развития комбинированного показателя МАССЕ и госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам); лабораторные (общеклинические исследования, определение уровня тропонина Т); инструментальные (коронароангиография, стандартная электрокардиография (ЭКГ), ЭКГ-мониторинг, холтеровское мониторирование ЭКГ, трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ)); статистические (определение критериев Стьюдента, χ^2 , Шапиро-Уилки, Вилкоксона, Шеффе, Даннета и Данна; однофакторный и многофакторный

регрессионный анализ, анализ таблиц сопряженности, расчет углового преобразования Фишера, отношение шансов (ОШ), 95% доверительный интервал (ДИ).

Положения, выносимые на защиту

1. Фармакологическая кардиопротекция с использованием аденозина у пациентов с ОИМпСТ эффективна в профилактике реперфузионного повреждения миокарда при первичном ЧКВ.

2. Применение аденозина у больных ОИМпСТ в периоперационный период ЧКВ и в течение последующих 12 мес приводит к стойкому улучшению сократительной функции миокарда, замедлению процессов ремоделирования ЛЖ и снижению риска развития клинически выраженной ХСН.

3. Фармакологическое пре- и посткондиционирование аденозином при ОИМпСТ сопровождается снижением частоты развития клинически выраженной и бессимптомной ишемии миокарда, повторных госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам и улучшением качества жизни пациентов.

4. Влияние фармакологического прекодиционирования при ОИМпСТ на ближайший и отдаленный кардиоваскулярный прогноз зависит от исходной клинико-демографической характеристики пациента. Возраст старше 60 лет, сопутствующий СД, нарушение функции почек, ранее перенесенный ИМ, низкая ФВ ЛЖ и длительное время от начала ангинозного приступа до реваскуляризации являются независимыми предикторами низкой эффективности лечения.

5. Дополнительное назначение аденозина больным с прогнозируемой высокой его эффективностью позволяет получить бóльшие преимущества от лечения по сравнению с общей популяцией пациентов с ОИМпСТ и достичь более значимого улучшения ближайшего и отдаленного кардиоваскулярного прогноза.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов, изложенных в диссертационной работе, базируется на достаточном объеме клинического материала, использовании метрологически поверенных средств измерительной техники, методов исследований, адекватных поставленным задачам, а также применении современных методов статистического анализа. Положения, изложенные в диссертации, построены на достаточно изученных, проверяемых фактах и согласуются с имеющимися опубликованными данными. Основные результаты диссертационной работы представлены на VI и V Конгрессах «Сердечная недостаточность» (Москва, 2011; 2012), XIX Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2012), XIII и XIV Национальных конгрессах кардиологов Украины (Киев, 2012), Национальном конгрессе кардиологов Украины (Киев, 2013), Всеукраинской научно-практической конференции «Вклад молодых специалистов в развитие медицинской науки и практики» (Харьков, 2011), Российских национальных конгрессах кардиологов (Москва, 2012; Санкт-Петербург, 2013), XI Съезде кардиологов Юга России (Ростов-на-Дону, 2012), Научно-практической конференции «Актуальные проблемы клинической кардиологии» (Донецк, 2012), V Национальном конгрессе «Человек и лекарства» (Киев, 2012), VII Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2012), III съезде

работников скорой и неотложной медицинской помощи «Острые неотложные состояния в практике врача: диагностика, лечение, профилактика» (Киев, 2012), Республиканской научно-практической конференции «Сердечно-сосудистые заболевания: взаимодействие кардиолога и кардиохирурга» (Донецк, 2018).

Материалы диссертационной работы внедрены в практику отдела неотложной и восстановительной кардиологии и кардиохирургии (отделения кардиохирургии, отделения рентгенэндоваскулярной хирургии, отделения неотложной кардиологии и тромболизиса, отделения реабилитации) Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака, отделения неотложной кардиологии Донецкого клинического территориального медицинского объединения, кардиологического отделения КУ «Центральная городская клиническая больница № 1» (г. Донецк), а также в педагогический процесс кафедр ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» и ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени святителя Луки».

Публикации. По теме диссертации опубликовано 18 печатных работ, из которых 6 статей в журналах, включенных в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Донецкой Народной Республики, Украины, Российской Федерации для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук, 1 патент на полезную модель и модель и 11 тезисов в сборниках материалов съездов и научно-практических конференций.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на русском языке на 168 страницах текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 3 глав собственных исследований, анализа и обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, списка использованных литературных источников (264 наименований, 64 – кириллицей и 200 – латиницей). Работа иллюстрирована 11 рисунками и 31 таблицей.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Было проведено проспективное открытое рандомизированное исследование с участием 180 пациентов (142 мужчины и 38 женщин, средний возраст $54,5 \pm 6,5$ лет), госпитализированных в Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака с диагнозом «ОИМпСТ» за период 2011-2016 гг. Критериями включения в исследования были: возраст старше 18 лет; ОИМпСТ 1-го типа длительностью менее 12 ч; планируемая ургентная реваскуляризация миокарда посредством восстановления кровотока в инфаркт-зависимой артерии с помощью ЧКВ; подписанное информированное согласие.

Критериями исключения явились: использование тромболитической терапии с целью реваскуляризации миокарда; проведение ЧКВ до начала процедур исследования; ИМ типа 2, 3, 4А, 4Б, 5; кардиогенный шок; неконтролируемая артериальная гипертензия (систолическое артериальное давление (АД) ≥ 160 мм рт. ст.); гемодинамически значимые брадиаритмии; постоянная форма фибрилляции предсердий; имплантированный

электрокардиостимулятор; аортокоронарное шунтирование в анамнезе; применение аденозинсодержащих препаратов на протяжении последних 30 дней; тяжелая бронхиальная астма; прием силденафила цитрата; тяжелая сопутствующая патология в стадии декомпенсации; беременность; алкогольная и наркотическая зависимость; участие в другом клиническом исследовании в течение предшествующих 30 дней.

Случайным способом (методом «конвертов») больные были рандомизированы на 2 группы: Первую группу составили 90 больных, которым было проведено ЧКВ без фармакологической защиты миокарда триггерами прекондиционирования; во вторую группу вошли 90 пациентов, которым перед выполнением ЧКВ с целью инициации процесса фармакологического пре- и посткондиционирования назначался аденозинсодержащий препарат в виде фиксированной комбинации соли аденозина магладена 29,25 мг, молсидомина 0,3 мг и фолиевой кислоты 0,45 мг сублингвально по схеме: 1 таблетка, через 30 мин – 2 таблетки, в последующем – по 1 таблетке 3 раза в сутки с интервалом 8 ч на протяжении 12 месяцев. Пациентам обеих групп была назначена стандартная медикаментозная терапия ОИМпСТ (ингибиторы АПФ, β -адреноблокаторы (β -АБ), статины, антитромботические средства, при необходимости – нитраты, наркотические анальгетики) в сопоставимых дозах в соответствии с действующими рекомендациями.

После выписки из стационара длительность наблюдения за больными составила 12 мес, при этом первичной конечной точкой являлся комбинированный показатель МАССЕ (major adverse cardiac and cerebrovascular event, включающий смерть от любых причин, повторный ИМ, повторную реваскуляризацию, инсульт). Ко вторичным конечным точкам исследования относили эффективность реперфузии, частоту развития и тяжесть реперфузионных аритмий, динамику маркеров некроза миокарда и сократительной функции ЛЖ, частоту развития и выраженность ОСН, ХСН и эпизодов ишемии миокарда, продолжительность пребывания в стационаре, частоту и структуру повторных госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам, качество жизни пациентов и отдельные компоненты первичной конечной точки.

За 12 мес из исследования по различным причинам, не связанным с конечными точками исследования, выбыло 14 пациентов. В статистический анализ вошли данные 166 пациентов: 84 – 1-й группы и 82 – 2-й. Отдаленные результаты лечения (средний срок $12,0 \pm 0,2$ месяцев) прослежены у 164 пациентов: 83 – 1-й группы и 81 – 2-й группы.

С целью оптимизации методики фармакологического пре- и посткондиционирования был проведен анализ факторов, влияющих на ее эффективность, определены предикторы низкой эффективности лечения и разработана математическая модель её прогнозирования. В результате были выделены категории больных, у которых дополнительное назначение аденозина обеспечивало бóльшие преимущества по сравнению с общей популяцией пациентов с ОИМпСТ и позволяло достичь более значимого улучшения ближайшего и отдаленного кардиоваскулярного прогноза.

Ургентное ЧКВ выполняли в течение 12 ч после начала симптомов ИМ, при этом время от момента поступления в отделение до начала вмешательства (время «дверь-балон») не превышало 60 минут. ЧКВ проводилось независимыми опытными рентгенэндоваскулярными хирургами с использованием ангиографического комплекса Infinix VF-i/SP фирмы Toshiba (Япония). Стентирование коронарных артерий проводилось с использованием BMS- и DES-стентов. После выполнения ЧКВ пациенты переводились в блок реанимации и интенсивной терапии, где им выполнялся непрерывный прикроватный мониторинг артериального давления, ритма и ЭКГ в течение всего времени пребывания в блоке.

Госпитальные результаты лечения включали оценку объективного статуса, эффективности реперфузии, наличия и тяжести реперфузионных аритмий, динамику маркеров некроза миокарда, сократительной функции ЛЖ, развития внутригоспитальной ОН и выраженности ХСН при выписке, частоты возникновения ранней постинфарктной стенокардии и безболевого ишемии миокарда, частоты развития комбинированного показателя МАССЕ, продолжительности пребывания в стационаре и качества жизни.

Через 12 мес анализировали частоту наступления первичной конечной точки (комбинированный показатель МАССЕ), а также оценивали частоту и структуру госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам, частоту развития и тяжесть ишемических эпизодов, изменение ФВ ЛЖ и функционального класса (ФК) ХСН, качество жизни пациентов и отдельные компоненты первичной конечной точки.

Коронарный кровоток после реперфузии оценивали по шкале ТИМІ (Thrombolysis in Myocardial Infarction). Непосредственный ангиографический успех определялся как полное (ТИМІ 3) восстановление кровотока в инфаркт-зависимой артерии при отсутствии диссекций и тромбозов. Феномен «no-reflow» определялся как отсутствие достаточной миокардиальной перфузии после реканализации (ТИМІ <3).

Наличие и степень выраженности ОН при поступлении оценивали в соответствии с классификацией Killip. Развитие внутригоспитальной ОН оценивали спустя 24 ч после реваскуляризации. ФК ХСН определяли при выписке и через 12 мес наблюдения согласно классификации NYHA.

Качество жизни оценивали при выписке и через 12 мес наблюдения с помощью стандартного опросника EQ-5D.

Наблюдение за параметрами ЭКГ, частотой сердечных сокращений (ЧСС), уровнями артериального давления в операционной проводилось с применением станции гемодинамического мониторинга Horizon XVU фирмы Mennen Medical (Израиль). Реперфузионные аритмии оценивали интраоперационно и в течение последующих 24 часов после ЧКВ с помощью непрерывного ЭКГ-мониторинга, при этом анализ нарушений ритма и проводимости выполняли в соответствии с классификацией Гольдберга и Вита.

Суточное мониторирование ЭКГ проводилось при выписке и через 12 мес наблюдения с помощью комплекса «Кардиотехника 04-3Р» («ИНКАРТ», Россия) с регистрацией трех модифицированных отведений, близких к V4, V6 и III

стандартному. При этом анализировали следующие параметры: максимальную, минимальную и среднюю ЧСС; нарушения ритма и проводимости, динамику сегмента ST.

Трансторакальную ЭхоКГ выполняли исходно, в первые сутки после ЧКВ, при выписке и через 12 мес наблюдения на ультразвуковом аппарате «Aplio MX SSA-780 A» (Toshiba Medical Systems Corporation, Япония). При этом определяли объем левого предсердия, конечно-диастолический и конечно-систолический размеры и объемы, ударный объем и ФВ ЛЖ. Оценка ФВ ЛЖ проводилась по методу Simpson.

Уровень тропонина Т в крови определяли электрохемилюминесцентным методом с помощью иммунохимического анализатора Cobas 6000 (e 601 модуль) с применением тест-системы TNT- HS Roche Diagnostics (Германия). Референтными значениями считали показатель 0-14 пг/мл.

Обработку результатов выполняли на персональном компьютере с использованием Microsoft Excel и пакетов прикладных статистических программ «MedStat» и «Statistica 6.0». Для проверки распределения на нормальность применяли критерии χ^2 и W Шапиро-Уилки. При нормальном распределении количественные признаки были представлены в виде среднее \pm стандартное отклонение ($m \pm \sigma$), при отличном от нормального – обозначены как медиана и 1-й, 3-й квартили (Me (Q1; Q3)). Для сравнения двух выборок непрерывных переменных, подлежащих нормальному закону распределения, использовали парный и непарный t-критерия Стьюдента, при отличном от нормального – критерий Вилкоксона. Для сравнения более двух выборок, подлежащих нормальному закону распределения, применялся однофакторный дисперсионный анализ и при наличии статистически значимых различий между группами – парное сравнение с использованием критерия Шеффе, а с контрольной группой – критерия Даннета. Если закон распределения отличался от нормального, проводился ранговый однофакторный дисперсионный анализ Крускала-Уоллиса, и при наличии статистически значимой различия между группами выполнялось сравнение с использованием критерия Данна. Для изучения распределения дискретных признаков в разных группах и сравнения относительных величин применяли стандартный метод анализа таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 . Для выявления независимых предикторов эффективности лечения использован многофакторный логистический регрессионный анализ с пошаговым исключением переменных. Для определения критических величин параметров, при которых достоверно возрастает шанс на эффективное лечение, использовали метод построения кривых операционных характеристик. ОШ определяли с 95%-м ДИ. Для его расчета использовалось угловое преобразование Фишера. Во всех случаях проверки гипотез различия считались статистически значимыми при величине $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Исходно существенных различий по клинической и ангиографической характеристике, а также догоспитальной консервативной терапии между группами не было.

Одной из задач исследования стал анализ влияния фармакологического пре- и посткондиционирования с применением аденозина на течение и клинические

исходы ОИМпСТ в госпитальном периоде заболевания. При оценке результатов ЧКВ было выявлено, что непосредственный ангиографический успех был достигнут у 88,1% больных в 1-й группе и у 92,7% лиц – во 2-й ($p>0,05$). Феномен no-reflow в исходе ЧКВ был обнаружен у 11,9% больных в 1-й группе и у 7,3% – во 2-й, однако различия частоты не достигли статистической значимости. Анализ изменений ЭКГ также не выявил значимых различий в числе случаев быстрой динамики ST между группами (89,3% в 1-й группе против 92,7% во 2-й, $\chi^2=0,24$, $p=0,623$). Таким образом, применение аденозина не оказывало существенного влияния на эффективность реперфузии у пациентов с ОИМпСТ, подлежащих первичному ЧКВ.

Анализ частоты нарушений ритма показал, что до проведения ЧКВ различные аритмии были зарегистрированы у 33 (39,3%) больных 1-й группы и у 28 (34,1%) – 2-й ($\chi^2=0,28$, $p=0,6$). В течение 24 ч после ЧКВ их частота была достоверно выше в 1-й группе (92,9%) по сравнению со 2-й (78,0%) ($\chi^2=6,21$, $p=0,013$). Прогностически индифферентные аритмии наблюдались у преобладающего числа больных в обеих группах, их частота составила 85,7% против 70,7% соответственно ($\chi^2=4,64$, $p=0,031$). В целом частота развития прогностически серьезных аритмий, без учета их типа, значимо не различалась между группами и составила 90,5% против 80,5% соответственно ($\chi^2=2,59$, $p=0,108$). Однако при детальном анализе различных типов нарушений ритма и проводимости было выявлено, что в группе аденозина достоверно реже развивались синусовая тахикардия с ЧСС >110 уд/мин, частая групповая и политопная желудочковая экстрасистолия и идиовентрикулярный ритм сердца (все $p<0,05$).

Распространенность опасных для жизни аритмий была почти вдвое ниже (31,7%) во 2-й группе по сравнению с 1-й (57,1%) ($\chi^2=9,86$, $p=0,002$). При анализе отдельных типов аритмии было установлено, что у больных, получавших аденозин, реже развивалась пароксизмальная желудочковая тахикардия (34,1% больных, $p<0,05$), при этом во всех случаях она была мономорфной и носила неустойчивый характер. В группе сравнения эпизоды желудочковой тахикардии были зарегистрированы у 51 (60,7%) пациента, у двух из них (2,4%) развилась желудочковая тахикардия по типу «пируэт», которая перешла в фибрилляцию желудочков. Последняя в первые сутки после ЧКВ не регистрировалась в группе аденозина. Эпизодов асистолии не было ни в одной из групп. Таким образом, применение аденозина перед процедурой ЧКВ ассоциировалось с уменьшением частоты развития жизнеопасных реперфузионных аритмий на 25,4% (95% ДИ 10,3-39,0%, $p<0,05$), при этом в случае развития эпизодов желудочковой тахикардии она протекала по типу мономорфной аритмии и носила неустойчивый характер.

С целью изучения влияния аденозина на размеры зоны некроза после ЧКВ была проведена сравнительная оценка динамики уровней тропонина Т до и после ЧКВ в двух группах. Исходно концентрация тропонина Т в крови значимо не отличалась между 1-й и 2-й группами (684 (528; 896) пг/мл против 698 (516; 921) пг/мл, $p=0,96$). Через сутки после ЧКВ его уровень существенно снизился в обеих группах, причем более значимо – во 2-й (168 (105; 286) пг/мл), чем в 1-й (264

(128; 356) пг/мл, $p < 0,001$). У 4 (4,8%) больных 1-й группы и у 1 (1,2%) пациента 2-й ($\chi^2=0,78$, $p=0,379$) отмечалось нарастание титра тропонина Т более чем на 20% от исходного, что в сочетании с феноменом замедленного контрастирования инфаркт-зависимой артерии и отсутствием положительной ЭКГ-динамики у этих больных соответствовало критериям диагноза ИМ 4а типа (связанного с ЧКВ). У 8 (9,5%) пациентов 1-й группы и 1 (1,2%) – 2-й ($\chi^2=4,08$, $p=0,043$) через 24 ч после ЧКВ не наблюдалось значимого снижения уровня тропонина Т по сравнению с исходным. Однако в связи с отсутствием других клинических, электрокардио- и ангиографических признаков сохраняющейся либо нарастающей ишемии миокарда, эта находка была расценена как маркер малого повреждения миокарда, вызванного реперфузией. Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о наличии у аденозина инфаркт-лимитирующих свойств: его применение в качестве индуктора пре и посткондиционирования ассоциируется с более выраженной положительной динамикой уровня тропонина Т после ЧКВ и снижением риска развития реперфузионного повреждения миокарда на 8,3% (95% ДИ 1,2-16,5%, $p < 0,05$).

При оценке госпитальных показателей сократительной функции ЛЖ, было выявлено, что спустя 24 ч после вмешательства ФВ ЛЖ улучшилась в обеих группах по сравнению с исходной, однако различия между группами были не достоверны ($p=0,09$). В целом в первые сутки после ЧКВ улучшили свой класс ОСН по Killip 10 (12,0%) пациентов 1-й группы и 11 (13,6%) – 2-й ($\chi^2=0,00$, $p=0,953$). Детальный анализ по классам ОСН не выявил различий как при сравнении с исходными данными, так и при межгрупповом сравнении. Однако к моменту выписки наметилась тенденция к различиям в параметрах сократительной функции ЛЖ. Так, медиана ФВ значимо возросла, а доля больных с систолической дисфункцией, напротив, уменьшилась, в обеих группах, более выражено – у лиц, получавших аденозин (все $p < 0,05$). Снижение абсолютного риска развития выраженной дилатации ЛЖ на фоне приема аденозина составило 14,2% (95% ДИ 2,3%-25,7%, $p < 0,05$). На момент выписки в каждой из групп преобладали пациенты со II функциональным классом (ФК) ХСН по NYHA, лиц с IV ФК не было ни в одной из групп. Сравнительный анализ показал, что в группе аденозина доля больных с клинически выраженной ХСН (III ФК) была значимо меньше по сравнению с контрольной группой (17,3% против 32,5% соответственно, $\chi^2=4,30$, $p=0,038$). Прием аденозина ассоциировался со снижением риска развития внутригоспитальной клинически выраженной ХСН на 15,2 (95% ДИ 2,0-27,8%, $p < 0,05$).

Анализ госпитальных результатов лечения показал, что неблагоприятные кардиоцеребральные события, соответствующие комбинированному показателю МАССЕ, были зарегистрированы у 2 (2,4%) пациентов в 1-й группе (1 случай смерти и 1 случай рецидива ИМ) и у 1 (1,2%) больного – во 2-й (смерть). Оба летальных случая были представлены сердечно-сосудистой смертью, наступившей в результате рецидивирующей фибрилляции желудочков.

Частота возникновения ранней постинфарктной стенокардии была значимо меньше в группе аденозина по сравнению с контролем (9,8% против 31,0%, $\chi^2=3,98$, $p=0,001$), при этом снижение абсолютного риска события составило

21,1% (95% ДИ 9,0-32,7%, $p=0,001$). Безболевая ишемия миокарда при суточном мониторинговании ЭКГ в отсутствие клинических признаков стенокардии регистрировалась у 28,6% лиц 1-й группы и у 7,3% - 2-й ($\chi^2=9,91$, $p=0,002$), снижение абсолютного риска события составило 21,3% (95% ДИ 9,7-32,4%, $p<0,001$). В целом снижение абсолютного риска развития ишемических эпизодов (как болевых, так и безболевых) в госпитальном периоде на фоне фармакологической защиты миокарда аденозином достигло 42,5% (28,1-54,3%, $p<0,001$).

Для исследования влияния терапия аденозином на качество жизни больных был использован опросника «EQ-5D». На заполнение опросника откликнулись 76 пациентов 1-й группы и 78 – 2-й. Было выявлено, что при выписке средний показатель визуальной аналоговой шкалы в 1-й группе составил $62,2\pm 16,9$ баллов, во 2-й – $69,4\pm 18,3$ баллов, при этом различия между группами были статистически значимы ($p=0,021$). Анализ отдельных составляющих качества жизни продемонстрировал лучшие показатели физической составляющей (активность в повседневной жизни, боль и дискомфорт) во 2-й группе по сравнению с 1-й. Эмоциональная компонента, а также способность к передвижению и самообслуживанию, значимо не различались между группами.

Средняя продолжительность пребывания в стационаре достоверно не различалась между 1-й и 2-й группами и составила $15,8\pm 1,2$ дней и $15,2\pm 1,2$ дней соответственно.

Одной из главных стратегических целей лечения больных с острым ИМ является предотвращение последующих сердечно-сосудистых осложнений, госпитализаций и снижение смертности. Проведенные на сегодняшний день клинические исследования с применением аденозина при остром ИМ в большинстве своем оценивали лишь ближайшие результаты лечения, не изучая при этом влияние препарата на отдаленный прогноз. Поэтому одной из задач нашего исследования стал анализ отдаленных результатов применения фармакологического пре- и посткондиционирования с использованием аденозина у больных ОИМпST, подлежащих первичному ЧКВ. Отдаленные результаты лечения (средний срок $12,0\pm 0,2$ месяцев) прослежены у 164 пациентов: 83 – 1-й группы и 81 – 2-й.

Через 12 мес наблюдения количество пациентов с полным отсутствием клинических признаков ишемии миокарда (как клинических, так и инструментальных) было достоверно выше во 2-й группе по сравнению с 1-й (44,3% против 23,7%). Снижение риска развития ишемических эпизодов на фоне приема аденозина составило 20,6% (95% ДИ 5,8-34,1%, $p=0,011$), при этом достигалось оно за счет уменьшения частоты клинически выраженных признаков ишемии (стенокардии напряжения). Различия между группами через 12 мес наблюдения были выявлены и по тяжести клинических проявлений стенокардии напряжения. Так, в 1-й группе лица со стенокардией III-IV ФК преобладали над больными с I-II ФК, в то время как во 2-й группе процентное соотношение лиц было обратным ($\chi^2=4,84$, $p=0,028$).

Спустя 12 мес после выписки в обеих группах наблюдалось достоверное снижение ФВ ЛЖ по сравнению с исходной, однако менее выраженное во 2-й

группе. Доля пациентов со сниженной ФВ ЛЖ и прогностически неблагоприятной дилатацией ЛЖ была существенно выше в 1-й группе по сравнению со 2-й (все $p < 0,05$). Если на момент выписки в каждой из групп пациенты с I-II ФК ХСН преобладали над лицами, имеющими клинически выраженную (III-IV ФК) ХСН, что через 12 мес в 1-й группе соотношение между этими когортами больных было практически равным (51,2 % и 48,8 %), т.е. каждый второй пациент имел тяжелые проявления ХСН. Доля больных с клинически выраженной ХСН была значимо меньше в группе аденозина по сравнению с контрольной группой (29,1 % против 48,8 % соответственно). Прием аденозина ассоциировался со снижением риска развития клинически выраженной ХСН на 19,6% (95% ДИ 4,5-33,6%, $p=0,018$).

Сравнительный анализ качества жизни через 12 мес наблюдения при применении аденозина и стандартной терапии показал, что спустя 12 мес в целом в обеих группах наблюдалось ухудшение качества жизни по сравнению с выпиской, однако менее выраженное во 2-й группе по сравнению с 1-й ($59,2 \pm 12,5$ и $52,3 \pm 11,6$, $p < 0,01$ при сравнении между группами и при сравнении со значениями при выписке в обеих группах). Анализ отдельных составляющих качества жизни показал лучшие показатели физической (активность в повседневной жизни, боль и дискомфорт) и эмоциональной (выраженность тревоги и депрессии) компонент во 2-й группе по сравнению с 1-й. Способность к передвижению и самообслуживанию, как и при выписке, значимо не различались между группами. Таким образом, долговременное применение аденозина было связано с улучшением некоторых аспектов качества жизни, в частности показателей повседневной активности, боли / дискомфорта и психо-эмоционального статуса.

По данным 12-месячного наблюдения за больными первичная конечная точка (комбинированный показатель МАССЕ) была зарегистрированы у 14,5% больных в 1-й группе и 8,6% – во 2-й, при этом различия частоты не были статистически значимыми ($\chi^2=0,85$, $p=0,358$). Наибольший вклад в первичную конечную точку вносил повторный ИМ, развившийся у 12,0% и 6,2% пациентов соответственно ($\chi^2=1,07$, $p=0,301$). Повторная реваскуляризация миокарда была проведена у 6,0% больных 1-й группы и 3,7% – 2-й ($\chi^2=0,11$, $p=0,745$). Частота сердечно-сосудистой смерти была равна в группах (по 2 случая), все умершие больные относились к категории высокого риска смерти по шкале GRACE. В 1-й группе был один случай смерти, не связанной с кардиоваскулярными причинами. Случаев инсульта не было ни в одной из групп.

Анализ частоты госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам показал снижение её на 21,4% (95% 8,5-33,4%, $p=0,002$) в группе аденозина по сравнению с контролем. Субанализ по отдельным типам госпитализаций выявил достоверные различия только в госпитализациях по причине дестабилизации стенокардии.

Таким образом, дополнительное назначение аденозина в общей популяции больных с ИМ с подъемом ST обеспечивало снижение риска госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам в течение 1-го года на 21,4%, однако не показало преимуществ в сравнении со стандартной терапией в уменьшении риска смерти, повторного ИМ или повторной реваскуляризации в течение 12 мес.

В связи с этим нами было проведено дальнейшее исследование по определению факторов, влияющих на эффективность предложенной методики фармакологического пре- и посткондиционирования с применением аденозина. Для этого ретроспективно из 2-й группы мы выделили пациентов, у которых применение аденозина оказалось неэффективным. В качестве критерия эффективности методики на этом этапе исследования нами было принято отсутствие у больного первичной конечной точки и госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам за весь период исследования.

В течение периода наблюдения во 2-й группе первичная конечная точка и /или госпитализация по сердечно-сосудистым причинам имела место у 13 пациентов, которые составили подгруппу 2а. Ретроспективно мы сравнили этих пациентов с остальными больными этой группы, у которых применение аденозина было признано эффективным (подгруппа 2б, n=69), по клинико-демографической характеристике в начале исследования.

Достоверные различия между подгруппами были обнаружены по следующим показателям: возраст ($p < 0,001$), распространенность СД ($\chi^2 = 48,8$, $p < 0,001$), нарушений функции почек ($\chi^2 = 9,74$, $p = 0,002$), перенесенного ИМ ($\chi^2 = 22,92$, $p < 0,001$), ЧКВ в анамнезе ($\chi^2 = 5,17$, $p = 0,023$), время от начала ангинозного приступа до реваскуляризации ($p = 0,004$), ФВ ЛЖ ($p = 0,01$), I класс ОСН ($\chi^2 = 8,88$, $p = 0,003$), III класс ОСН ($\chi^2 = 4,65$, $p = 0,031$). Для установления независимых предикторов неэффективности методики мы провели многофакторный регрессионный анализ с пошаговым включением переменных (таблица).

Таблица

Независимые предикторы неэффективности методики пре- и посткондиционирования с применением аденозина (многофакторный регрессионный анализ)

Фактор	ОШ	95% ДИ
Возраст > 60 лет	6,44	2,18-9,13
СД 2-го типа	26,14	8,23-57,14
Нарушение функции почек	9,71	3,18-41,76
Перенесенный ИМ	6,32	2,53-20,12
ЧКВ в анамнезе	1,89	0,92-6,21
Время от начала ангинозного приступа до реваскуляризации > 5 ч	3,67	1,96-14,05
ФВ ЛЖ < 40%	3,00	1,54-4,50
ОСН \geq II класса по Killip	1,98	0,96-3,44

Результаты многофакторного регрессионного анализа показали, что наибольшее влияние на эффективность предложенной методики использования аденозина оказывал сопутствующий СД. Точность предсказания увеличивалась при добавлении в модель данных о возрасте, нарушении функции почек, перенесенном ИМ, ФВ ЛЖ и времени от начала ангинозного приступа до

реваскуляризации. ЧКВ в анамнезе и выраженность ОСН утратили свое влияние в многофакторной модели. Модель прогнозирования эффективности использования аденозина получила вид:

$$Y = \text{logit} [(3,28 \times \text{СД}) + (1,86 \times \text{В}) + (2,28 \times \text{НФП}) + (1,85 \times \text{ИМ}_{\text{перен}}) + (1,3 \times \text{ВР}) + (1,1 \times \text{СФВЛЖ})];$$

где Y – вероятность эффективности аденозина в предотвращении неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в ближайшие 12 мес, logit – logit -преобразование модели, $\text{СД} = 1$ при наличии сопутствующего СД в анамнезе и 0 – при его отсутствии, $\text{В} = 1$ при возрасте > 60 лет и 0 – при возрасте < 60 лет, $\text{НФП} = 1$ при наличии нарушений функции почек и 0 – при их отсутствии, $\text{ИМ}_{\text{перен}} = 1$ при наличии перенесенного ИМ в анамнезе и 0 – при его отсутствии, $\text{ВР} = 1$ в случае, если время от начала ангинозного приступа до реваскуляризации > 5 ч и 0 , если < 5 ч; $\text{СФВЛЖ} = 1$ в случае сниженной ФВ ЛЖ ($< 40\%$), и 0 – в случае ФВ ЛЖ $> 40\%$.

Для построенного уравнения регрессии коэффициент детерминации $R^2 > 0,5$ и величина F -критерия составила $0,81$ с уровнем значимости $p < 0,00001$. Таким образом, если в каждом конкретном случае значение Y превышало пороговую величину $0,81$, прогнозировали низкую эффективность методики применения аденозина, если же величина показателя, напротив, была ниже $0,81$, предсказывали высокую эффективность фармакологического прекондиционирования. Чувствительность и специфичность модели достигли 94% и 91% соответственно.

Для проверки предсказательной ценности предложенной модели мы провели суб-исследование, в которое включили 30 пациентов (1-я группа), у которых была спрогнозирована высокая эффективность аденозина, и 30 человек с предполагаемой низкой эффективностью лечения (2-я группа). Все пациенты были госпитализированы по поводу ОИМпST и соответствовали критериям включения/исключения. В обеих группах перед проведением ЧКВ в дополнение к стандартной терапии был назначен аденозин-содержащий препарат по прежней схеме. Контрольную группу составили 30 больных с ОИМпST, соответствующих критериям включения/исключения и сопоставимых с 1-й группой по основным клинико-демографическим характеристикам, у которых применялась только стандартная терапия. После выписки из стационара длительность наблюдения за больным, как и в основном исследовании, составила 12 мес, при этом конечной точкой являлся комбинированный показатель MACCE (major adverse cardiac and cerebrovascular event, включающий смерть от любых причин, повторный ИМ , повторную реваскуляризацию, инсульт) в сочетании с госпитализацией по сердечно-сосудистым причинам. К концу периода наблюдения для анализа были доступны данные 55 больных основной когорты: 28 – 1-й группы и 27 – 2-й.

Результаты наблюдения показали, что конечная точка развилась у 24 ($88,9\%$) больных 2-й группы и лишь у 5 ($17,9\%$) – 1-й ($\chi^2 = 25,05$, $p < 0,001$). Это подтвердило высокую предсказательную ценность предложенной модели, несмотря на то, что её чувствительность в тестовом множестве пациентов оказалась ниже (83%), чем в обучающей выборке. Специфичность модели достигла 88% .

В контрольной группе частота неблагоприятных исходов и госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам составила 53,3% и была значимо выше по сравнению с 1-й группой ($\chi^2=6,43$, $p=0,011$). Применение аденозина у лиц с предполагаемой высокой эффективностью лечения ассоциировалось с достоверным уменьшением риска неблагоприятных кардиоваскулярных событий и госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам (ОШ 5,25, 95% ДИ 1,58-17,52). Снижение абсолютного риска развития конечной точки при этом составило 35,5% (95% ДИ 10,8-54,7%, $p=0,012$).

Таким образом, проведенное нами исследование продемонстрировало, что эффективность фармакологического пре- и посткондиционирования с применением аденозина зависит от множества факторов, а его использование у тщательно отобранных групп пациентов позволяет не только эффективно воздействовать на вторичные конечные точки (такие как реперфузионное повреждение миокарда, выраженность ишемии, сердечной недостаточности, качество жизни), но и достигнуть уменьшения риска неблагоприятных кардиоваскулярных событий и госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам.

ВЫВОДЫ

В диссертационной работе достигнуто повышение эффективности лечения и улучшение прогноза у пациентов с ОИМпST, подлежащих первичному ЧКВ, путем фармакологического пре- и посткондиционирования с использованием аденозина.

1. Фармакологическая кардиопротекция с использованием аденозина у пациентов с ОИМпST, подлежащих первичному ЧКВ, ассоциируется с достоверным ($p<0,05$) уменьшением риска развития реперфузионного повреждения миокарда на 8,3% (95% ДИ 1,2-16,5%) и жизнеопасных реперфузионных аритмий на 25,4% (95% ДИ 10,3-39,0%), однако не оказывает существенного влияния на эффективность реперфузии и частоту возникновения феномена «no-reflow».

2. К моменту выписки из стационара на фоне дополнительного использования аденозина наблюдается значимое ($p<0,05$) улучшение сократительной функции миокарда, при этом благоприятный эффект препарата является стойким и сохраняется в течение последующих 12 мес. Использование аденозина не приводит к уменьшению числа новых случаев ОН во время госпитализации, но ассоциируется с замедлением процессов ремоделирования ЛЖ и снижением риска развития внутригоспитальной клинически выраженной ХСН на 15,2% (95% ДИ 2,0-27,8%, $p<0,05$). На фоне применения препарата в течение последующих 12 мес достигается уменьшение частоты возникновения тяжелой ХСН на 19,6% (95% ДИ 4,5-33,6%, $p<0,05$).

3. Применение фармакологического пре- и посткондиционирования с использованием аденозина у пациентов с ОИМпST сопровождается снижением частоты развития ранней постинфарктной стенокардии и безболевого ишемии миокарда на 42,5% (28,1-54,3%, $p<0,001$) в госпитальном периоде, а в отдаленном (12 мес) периоде наблюдения приводит к снижению риска развития ишемических

эпизодов на 20,6% (95% ДИ 5,8-34,1%) и уменьшению степени выраженности стенокардии напряжения ($p < 0,05$).

4. Применение аденозина связано с улучшением качества жизни пациентов с ОИМпСТ, в особенности таких его аспектов, как повседневная активность, выраженность боли и дискомфорта и психо-эмоциональный статус. Достоверного влияния на продолжительность госпитализации препарат не оказывает.

5. Дополнительное назначение аденозина в общей популяции больных с ОИМпСТ не имеет преимуществ в сравнении со стандартной терапией в уменьшении риска смерти, повторного ИМ или повторной реваскуляризации, как в госпитальном, так и в отдаленном периодах наблюдения. Тем не менее его использование связано со снижением риска повторных госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам на 21,4% (95% 8,5-33,4%, $p < 0,05$) в течение 12 мес.

6. Влияние фармакологического прекондиционирования аденозином при ОИМпСТ на ближайший и отдаленный кардиоваскулярный прогноз зависит от исходной клинико-демографической характеристики пациента. Независимыми предикторами низкой эффективности являются возраст старше 60 лет (ОШ 6,44), сопутствующий СД (ОШ 26,14), нарушение функции почек (ОШ 9,71), ранее перенесенный ИМ (ОШ 6,32), низкая ФВ ЛЖ (ОШ 3,00) и длительное (> 5 ч) время от начала ангинозного приступа до реваскуляризации (ОШ 3,67).

7. Использование математической модели, включающей указанные факторы, позволяет прогнозировать эффективность фармакологического пре- и посткондиционирования с чувствительностью 94% и специфичностью 91%. При получении в модели порогового индекса $Y_{\text{факт}} \geq 0,81$ прогнозируется высокая эффективность лечения, при $Y_{\text{факт}} < 0,81$ – низкая. Дополнительное назначение аденозина у больных с прогнозируемой высокой его эффективностью позволяет достичь снижения частоты неблагоприятных кардиоваскулярных событий и госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам на 35,5% (95% ДИ 10,8-54,7%, $p < 0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У всех пациентов с ОИМпСТ, подлежащих первичному ЧКВ, рекомендовано использовать фармакологическую защиту миокарда аденозином с целью профилактики реперфузионного синдрома, прогрессирования ремоделирования миокарда, хронической сердечной недостаточности, снижения частоты и выраженности ишемических эпизодов и улучшения качества жизни.

2. Терапию аденозином в виде фиксированной комбинации соли аденозина магладена 29,25 мг, молсидомина 0,3 мг и фолиевой кислоты 0,45 мг следует начинать до выполнения процедуры ЧКВ и проводить сублингвально по схеме: 1 таблетка, через 30 мин – 2 таблетки, в последующем – по 1 таблетке 3 раза в сутки с интервалом 8 ч на протяжении 12-ти месяцев.

3. При оценке влияния фармакологического прекондиционирования аденозином на ближайший и отдаленный кардиоваскулярный прогноз больных ОИМпСТ необходимо учитывать исходную клинико-демографическую

характеристику пациента. Для расчета предполагаемой эффективности лечения целесообразно использовать математическую модель, включающую возраст, ФВ ЛЖ, время от начала ангинозного приступа до реваскуляризации, наличие сопутствующего СД, нарушения функции почек и ранее перенесенный ИМ. При получении в модели индекса $Y_{\text{факт}} \geq 0,81$ следует прогнозировать высокую эффективность лечения, при $Y_{\text{факт}} < 0,81$ – низкую. При оценке предполагаемого влияния аденозина на прогноз без учета математической модели меньшую эффективность препарата в профилактике повторных кардиоваскулярных событий следует ожидать у лиц старше 60 лет, пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ, ранее перенесенным ИМ, сопутствующим СД, нарушением функции почек и в случае позднего проведения реваскуляризации (спустя > 5 ч от начала ангинозного приступа).

ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Публикации в рецензируемых научных изданиях

1. Ватутин Н.Т. Влияние Адвокарда на тяжесть ишемии миокарда у больных стенокардией напряжения / Н.Т. Ватутин, Н.В. Калинкина, В.С. Колесников // Ліки України. – 2013. – №1. – С. 18-20.

2. Ватутин Н.Т. Влияние препарата Адвокард на течение острого коронарного синдрома с элевацией сегмента ST / Н.Т. Ватутин, В.С. Колесников // Ліки України. – 2013. – №9-10. – С. 67-69.

3. Ватутин Н.Т. Влияние Адвокарда на реперфузионный аритмогенез у больных с острым коронарным синдромом с элевацией сегмента ST [Электронне видання] / Н.Т. Ватутин, В.С. Колесников // Ліки України Плюс. – 2015. – №1 (22). – С. 33-36. – Режим доступу: http://www.health-medix.com/articles/liku_ukr_plus/2015-06-22/klin_5.pdf.

4. Ватутин Н.Т. Вегетативный дисбаланс у больных со стенокардией напряжения: возможности физиологических триггеров процесса прекодиционирования / Н.Т. Ватутин, Н.В. Калинкина, В.С. Колесников // Украинский кардиологический журнал. – 2015. – №3. – С. 55-59.

5. Ватутин Н.Т. Эффективность фармакологического пре- и посткодиционирования с применением аденозина в профилактике реперфузионного повреждения миокарда у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / Н.Т. Ватутин, А.Н. Шевелёк, В.С. Колесников // Архив внутренней медицины. – 2018. – № 1 (38). – С. 29-35.

6. Ватутин Н.Т. Эффективность аденозина в профилактике реперфузионных нарушений ритма у больных острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST / Н.Т. Ватутин, А.Н. Шевелёк, В.С. Колесников // Архив экспериментальной и клинической медицины. – 2018. – № 1 (38). – С. 29-35.

Патенты

7. Ватутин Н.Т. Способ профилактики ишемического и реперфузионного поражения миокарда / Н.Т. Ватутин, Н.В. Калинкина, В.С. Колесников // Патент

Украины на полезную модель № 82403. Заяв. № u2013 03376 от 19.03.2013; опуб. 25.07.2013. Бюл. № 14, 2013 г.

Публикации апробационного характера

8. Ватутин Н. Т. Влияние фармакологического прекондиционирования на течение хронической сердечной недостаточности ишемического генеза / Н.Т. Ватутин, Н.В. Калинкина, В. С. Колесников, О. К. Кашанская // Сборник тезисов VI конгресса «Сердечная недостаточность». – Москва, 2011. – С.35.

9. Ватутин Н. Т. Влияние фармакологического прекондиционирования на тяжесть стенокардии напряжения / Н.Т. Ватутин, Н.В. Калинкина, В.С. Колесников // Сборник материалов конгресса XIX Российского национального конгресса «Человек и лекарство». – Москва, 2012. – С.54.

10. Ватутин Н.Т. Влияние фармакологического прекондиционирования на временные показатели вариабельности сердечного ритма у больных стенокардией напряжения / Н.Т. Ватутин, Н.В. Калинкина, О.К. Кашанская, В.С. Колесников // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції «Внесок молодих спеціалістів в розвиток медичної науки і практики». – Харків, 2012. – С.35.

11. Ватутин Н.Т. Влияние ишемического прекондиционирования на систолическую функцию левого желудочка при остром коронарном синдроме с элевацией сегмента ST / Н.Т. Ватутин, В.С. Колесников // Материалы Российского национального конгресса кардиологов. – Санкт-Петербург, 2013. – С.124.

12. Ватутин Н.Т. Влияние адвокарда на вариабельность сердечного ритма у больных стенокардией напряжения / Н.Т. Ватутин, Н.В. Калинкина, В.С. Колесников // Приоритетные задачи современной кардиологии и пути их решения: материалы XI съезда кардиологов Юга России. – Ростов-на-Дону, 2012. – С.22.

13. Ватутин Н.Т. Влияние адвокарда на диастолическую функцию левого желудочка у больных со стенокардией напряжения / Н.Т. Ватутин, Н.В. Калинкина, В.С. Колесников, Е.В. Кетинг // Материалы Российского национального Конгресса кардиологов. – Москва, 2012. – С.93.

14. Ватутин Н.Т. Влияние ишемического прекондиционирования на реперфузионный аритмогенез после чрескожного коронарного вмешательства при инфаркте миокарда / Н.Т. Ватутин, Н.В. Калинкина, В.С. Колесников // Научно-практическая конференция «Актуальные проблемы клинической кардиологии». – Донецк, 2012. – С.17.

15. Колесников В.С. Влияние фармакологического прекондиционирования на эктопическую активность миокарда у больных стенокардией напряжения / В.С. Колесников // Матеріали 74-го Міжнародного медичного конгресу молодих вчених. – Донецьк, 2012. – С.35-36.

16. Ватутин Н.Т. Влияние адвокарда на электрофизиологическое состояние миокарда у больных стенокардией напряжения / Н.Т. Ватутин, Н.В. Калинкина, В.С. Колесников // Сборник материалов VII Национального конгресса терапевтов. – Москва, 2012. – С. 43.

17. Ватутин Н.Т. Отдаленные результаты применения фармакологического прекондиционирования с использованием аденозина у больных острым инфарктом миокарда, подлежащих чрескожному хирургическому вмешательству /

Н.Т. Ватутин, А.Н. Шевелёк, В.С. Колесников // Материалы Международного медицинского форума Донбасса «Наука побеждать...болезнь». – Университетская клиника. – 2017 (Приложение). – С. 34.

18. Влияние фармакологического preconditionирования аденозином на эффективность реперфузии и выраженность реперфузионного повреждения миокарда у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST / Н.Т. Ватутин, А.Н. Шевелёк, В.С. Колесников, В.В. Венжега // Материалы научно-практической конференции «Инновационные технологии в медицине неотложных состояний». – Донецк, 2017. – С. 36-37.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ДИ	– доверительный интервал
ИМ	– инфаркт миокарда;
ИБС	– ишемическая болезнь сердца;
ЛЖ	– левый желудочек;
ОИМпST	– острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST;
ОСН	– острая сердечная недостаточность;
ОШ	– отношение шансов;
СД	– сахарный диабет;
ФВ	– фракция выброса;
ФК	– функциональный класс;
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
ЧКВ	– чрескожное коронарное вмешательство;
ЧСС	– частота сердечных сокращений;
ЭКГ	– электрокардиография;
ЭхоКГ	– эхокардиография;
β-АБ	– β-адреноблокаторы

Подписано в печать 19 марта 2018 г.
Бумага офсетная. Печать офсетная. Формат 60 × 90/16
Усл. печ. л. 1,0. Заказ № _____. Тираж 100 экз.

Отпечатано в _____.