

УДК 616.12-008-083.88

СИМАК І.М.

Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини»
Державного управління справами, м. Київ

ГОСТРИЙ КОРОНАРНИЙ СИНДРОМ: ДОГОСПІТАЛЬНА РЕПЕРФУЗІЙНА ТЕРАПІЯ ТА КАРДІОПРОТЕКЦІЯ В КЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Захворювання системи кровообігу займають провідне місце в структурі захворюваності та загальної смертності населення у більшості країн світу та в Україні зокрема. Щороку мільйони людей у світі надходять у відділення та центри інтенсивної кардіології з гострим коронарним синдромом (ГКС), приблизно 20 % випадків ГКС завершуються гострим інфарктом міокарда (ГІМ) [3, 8].

Одним з основних факторів, що визначають прогноз пацієнтів із ГКС, є адекватність медичної допомоги в перші години захворювання, оскільки саме в цей період спостерігається найвища летальність [7].

Ключовим завданням у лікуванні хворих на ГКС із підйомом сегмента ST є проведення реперфузійного втручання. Пріоритетність черезшкірного коронарного втручання над стратегією фармакологічного тромболізу для більшості клінік залишається поки важко здійсненним завданням, зважаючи на різні чинники. Виконання тромболітичної терапії (ТЛТ) на догоспітальному етапі здійснюється досить успішно за умов потрапляння в «золоту годину» від початку ГКС [15, 17]. ТЛТ входить до переліку обов'язкових заходів за наявності показань та відсутності протипоказань згідно з Рекомендаціями з діагностики, профілактики та лікування серцево-судинних захворювань Української асоціації кардіологів (В.М. Коваленко, М.І. Лутай, О.М. Пархоменко, 2011). Найбільш прийнятним до застосування на догоспітальному етапі є тромболітичний препарат тенектеплаза [16].

Згідно з даними літератури і нашими даними, отриманими при ретроспективному аналізі якості надання медичної допомоги хворим із ГКС, прикріпленим на медичне обслуговування до лікувально-профілактичних закладів Державного управління справами, лише близько 15 % пацієнтів (через різні причини) звертаються по медичну допомогу в перші 6 годин, інші хворі звертаються, коли вже втрачені можливості реперфузійних втручань, у тому числі ефективності догоспітальної ТЛТ [15]. Враховуючи зазначені обставини, окрім організаційної роботи служби швидкої медичної допомоги, необхідно оптимізувати медикаментозні підходи до захисту міокарда у терміни 6–12 годин від початку захворю-

вання. Кардіопротективна терапія має більш складні механізми дії порівняно з ТЛТ [2]. Використання кардіопротекторів забезпечує збільшення тривалості періоду виживання кардіоміоцитів в умовах ішемії. При своєчасному застосуванні кардіопротекції можна домогтися гальмування механізмів прогресування ішемічного каскаду [4]. Раціональна кардіопротекція спирається на активацію неспецифічної резистентності кардіоміоцитів до гіпоксії та усунення її токсичної дії [6].

Для захисту міокарда в умовах ішемії використовують фармакологічні препарати, що мають різноманітні прикладні точки дії та ефекти впливу, об'єднані під загальною назвою «кардіопротектори» [4, 6].

Специфіка ураження міокарда диктує необхідність врахування багатоконпонентних патогенетичних механізмів розвитку ГІМ [2, 6]. З огляду на це необхідне застосування ліків, що мають полімодальний вплив, особливо в ранній термін ішемії та ураження міокарда.

До таких препаратів належать біофлавоноїди [18], що дозволяють відразу впливати на різні ланки патологічного біохімічного процесу. Біофлавоноїди — важлива складова антиоксидантного захисту. Антиоксидантні властивості реалізуються завдяки здатності до оборотного окислення, властивості інтенсифікувати реакції перекисного окислення ліпідів, здатності вибірково поглинати світлову енергію певної довжини хвилі, а також поглинати і знешкоджувати вільні радикали [2, 4, 6]. Біофлавоноїди ефективно впливають на лейкоцитарний гемостаз — попереджають блокаду судин мікроциркуляції лейкоцитарними тромбами, пригнічують синтез лейкотрієнів з арахідонової кислоти; зменшують проникність капілярів; зменшують агрегаційні й адгезивні властивості крові завдяки підвищенню еластичності та здатності до деформації мембран клітин крові; виявляють ендотеліотропні властивості завдяки здатності вбудовуватися в мембрани ендотеліоцитів, захищаючи

© Сімак І.М., 2013

© «Медицина невідкладних станів», 2013

© Заславський О.Ю., 2013

їх від uszkodження, збільшуючи синтез простагліну, оксиду азоту з одночасним зменшенням вивільнення тромбоксану А₂, ендотеліну-1; чинять протинабрякову дію завдяки відновленню функції ендотеліоцитів, стабілізації судинної проникності, що сприяє адекватній перфузії тканин; мають слабку спазмолітичну дію на артерії, підвищують тонус вен [5].

Для міокарда в умовах гострої ішемії характерний низький уміст основних компонентів антиоксидантного захисту, що пояснює його особливу чутливість до продукції вільнорадикального окислення. При ГКС біофлавоноїди завдяки своїм полімодалним антиоксидантним властивостям можуть спричинити ефективну кардіопротекцію. Для корекції метаболічних порушень в умовах гострої ішемії ми використовували на догоспітальному етапі біофлавоноїд українського виробництва — кверцетин (його внутрішньовенну форму — корвітин (порошок ліофілізований для приготування розчину для ін'єкцій) виробництва ЗАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ».

Мета дослідження — вивчити ефективність і переносимість корвітину на догоспітальному етапі у пацієнтів із ГКС, як з метою зменшення зони ураження міокарда, так і для профілактики реперфузійного синдрому у хворих, яким проводилася догоспітальна ТЛТ.

Результати та обговорення

У дослідженні взяли участь 198 пацієнтів із ГКС. У дослідження були включені хворі з ГКС як з елевацією сегмента ST, так і без такої (час від моменту розвитку симптомів не більше 12 годин) віком від 65 до 85 років із підтвердженими даними ЕКГ (наявність елевації ST-сегмента > 0,1 мВ у більше ніж двох суміжних грудних відведеннях ЕКГ; елевації ST-сегмента > 0,2 мВ у більше ніж двох суміжних відведеннях ЕКГ від кінцівок; виникнення блокади лівої ніжки пучка Гіса гостро в динаміці на тлі ангінозного нападу) та позитивними якісними експрес-тестами на наявність у крові маркерів ураження міокарда. Серед обстежених 81 (40,64 %) жінка і 117 (59,7 %) чоловіків.

Для виконання догоспітальної ТЛТ використовувалась тенектеплаза — тканинний активатор плазміногену в індивідуальних дозах. Тенектеплаза — серинова протеаза, ідентична природному ендогенному активатору плазміногену, синтезується ендотелієм судин. Це мутантна форма альтеплази, створена за допомогою генної інженерії за рахунок заміни амінокислотних залишків у трьох ділянках вихідної молекули, що призвело до збільшення часу півжиття в плазмі крові (з приблизно 4 до 20 хвилин), більш вираженої фібрин-специфічності і появи стійкості до впливу інгібітору активатора плазміногену 1-го типу [16]. Препарат вводили одноразово внутрішньовенно болюсом у дозі, дібраній згідно з масою тіла в перші 6 годин від початку розвитку симптомів ГКС з елевацією ST (30–50 мг залежно від ваги).

Для підвищення ефективності ТЛТ і для зменшення ураження міокарда від реперфузійного та ішемічного uszkodжень (без збільшення ризику геморагічних ускладнень), використовували модулятор метаболізму оксиду азоту біофлавоноїд кверцетин (його внутрішньовенну форму корвітин). Вводили внутрішньовенно краплинно в дозі 10 мг/кг упродовж 15–20 хв.

Відомо, що ефективність ТЛТ щодо відновлення тканинного кровотоку на тлі реканалізації епікардіальної артерії залежить від вираженості реперфузійного пошкодження мікроциркуляції (синдром невідновленого кровотоку) [16]. Його розвиток великою мірою визначається зниженням біодоступності оксиду азоту на фоні реперфузії, тому використання корвітину, особливо при проведенні догоспітальної ТЛТ в осіб старше 75 років, абсолютно виправдане.

В основній групі пацієнти отримували стандартну терапію і корвітин; у групі порівняння пацієнти отримували тільки стандартну терапію (антикоагулянти, дезагреганти, периферичні вазодилататори, β-блокатори, інфузійна терапія).

Звертає на себе увагу те, що у 83,3 % пацієнтів, включених у дослідження, була зареєстрована гіпертонічна хвороба; 23,66 % хворих страждали від надмірної ваги того чи іншого ступеня; 19,35 % хворих мали церебральний атеросклероз; близько 4,84 % хворих — хронічні обструктивні захворювання легень. Від серцевої недостатності страждали 11,29 % пацієнтів, фібриляції передсердь — 7,53 % пацієнтів.

Оцінка переносимості проводилася на підставі суб'єктивних симптомів і об'єктивних даних, отриманих як у період після проведення ТЛТ та введення корвітину, так і у віддаленому періоді в процесі лікування, динаміки лабораторних показників, а також частоти виникнення і характеру побічних реакцій/явищ і ускладнень. Показники смертності та побічні реакції/явища відстежували впродовж 30 днів.

Ефективність терапії оцінювали після статистичної обробки індивідуальних реєстраційних форм за допомогою пакета програм Statistica for Windows (версія 5.5).

Одним із недоліків якісної оцінки ефективності застосування кверцетину на догоспітальному етапі є неможливість визначення активності прозапальних цитокінів і білків гострої фази, що є одними з ранніх клінічних проявів ГІМ. Однак дана робота запланована на перспективу і буде виконана в період стаціонарного лікування пацієнтів в умовах відділення гострої коронарної недостатності.

Застосування корвітину сприяло збільшенню коронарної перфузії за рахунок поліпшення гемодинамічних властивостей крові. Результати комплексного аналізу впливу корвітину на коронарний кровотік у хворих із ГІМ показали тенденцію до поліпшення як клінічних, так і гемодинамічних показників кровообігу. Так, у групі корвітину порівняно з контрольною групою спостерігалось менше ускладнень гострого періоду перебігу ГІМ: гострої ліво-

шлуночкової недостатності, життєво небезпечних порушень серцевого ритму, а також ускладнень віддаленого періоду (кардіогенного шоку, післяінфарктного ремоделювання, розриву міокарда та ін.). Відзначалася більш швидка позитивна динаміка у вигляді формування підгострого періоду на ЕКГ, більш гладко перебігав період ранньої реабілітації та приріст фізичної активності.

Вірогідно значимо позитивна загальноклінічна та ЕКГ-динаміка відзначалась починаючи від 2 до 5-ї доби, досягаючи максимального значення на 10-ту добу захворювання ($p < 0,05$) порівняно з контрольною групою. При цьому зберігалися статистично значущі відмінності у відновленні центральної та внутрішньосерцевої гемодинаміки (за даними доплерехокардіографії) між основною групою та групою порівняння.

На підставі клінічного і статистичного аналізу суб'єктивних симптомів та об'єктивних даних, отриманих у процесі лікування, динаміки лабораторних показників, а також частоти виникнення і характеру побічних явищ зроблено висновок про добру переносимість на догоспітальному етапі препарату корвітин у пацієнтів із ГКС.

Детальний аналіз фатальних випадків серед хворих на ГІМ як у групі з використанням корвітину на догоспітальному етапі, так і в контрольній групі показав, що летальні випадки вірогідно не пов'язані із застосуванням корвітину, а викликані тяжким перебігом ГІМ, наявністю великих ішемічних вогнищ та зон некрозу міокарда лівого шлуночка (при ураженні понад 40 % загальної площі міокарда), супутньою патологією (фібриляція передсердь, серцева недостатність, метаболічний синдром), ускладненнями з боку дихальної системи (пневмонія) та ін.

Незважаючи на вітчизняне походження корвітину, сьогодні, на жаль, відсутні повноцінні багаточетрові плацебо-контрольовані дослідження препарату в Україні, включаючи догоспітальне використання. Ми продовжуємо вивчати ефективність корвітину та результати його догоспітального застосування.

Висновки

1. Корвітин є вірогідно ефективним та безпечним патогенетичним препаратом в інтенсивній терапії хворих із гострим порушенням коронарного кровотоку.

2. Використання на догоспітальному етапі корвітину в період гострої ішемії міокарда покращує клінічний перебіг, прискорює позитивну динаміку на ЕКГ, позитивно впливає на попередження розвитку ускладнень як раннього періоду ГІМ, так і формування віддалених наслідків.

3. Отримані результати дослідження підтверджують виражений кардіопротекторний ефект корвітину в умовах гострої ішемії міокарда. Корвітин може бути рекомендований у комплексній терапії ГКС як недиференційована базисна терапія (незалежно від типу ГКС), включаючи догоспітальне введення в якомога ранні строки від моменту виникнення перших клінічних проявів.

Список літератури

1. Малая Л.Т., Дыкун Я.В., Копица Н.П., Молодая В.И. Эффективность системной тромболитической терапии острого инфаркта и критерии ее определения // *Клин. медицина.* — 1995. — № 4. — С. 42-45.
2. Пархоменко А.Н., Брыль Ж.В. Патологические механизмы ишемического и реперфузионного повреждения миокарда в экспериментальных и клинических исследованиях // *Український кардіологічний журнал.* — 2000. — № 5-6.
3. Горбась І.М. Епідеміологія факторів ризику серцево-судинних захворювань у сільській популяції // *Здоров'я України.* — 2008. — № 5(1). — С. 56-59.
4. Дмитриев Л.Ф. Биохимические аспекты атерогенеза: роль антиоксидантов // *Тер. архив.* — 1995. — № 67(12). — С. 73-76.
5. Кухарчук В.В. Актуальные вопросы лечения атеросклероза // *Тер. архив.* — 1996. — № 12. — С. 5-7.
6. Барсель В.А., Щедрина И.Р., Вахляев М.С. и др. Состояние системы перекисного окисления липидов у больных ишемической болезнью сердца // *Кардиология.* — 1998. — № 38(5). — С. 18-20.
7. Шилов А.М., Мельник М.В., Осия А.О. Лечение неосложненного инфаркта миокарда (общие положения) // *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* — 2010. — Т. 7, № 5. — С. 36-42.
8. American Heart Association. Older Americans and cardiovascular diseases statistics. Available at: <http://www.americanheart.org/presenter>. Accessed June 10, 2005.
9. Acute Coronary Care in the Elderly, Part II ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association Council on Clinical Cardiology // *Circulation.* — 2007. — Vol. 115. — P. 2570-2589.
10. Acute Coronary Care in the Elderly, Part I: Non-ST-Segment-Elevation Acute Coronary Syndromes: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association Council on Clinical Cardiology: In Collaboration With the Society of Geriatric // *Cardiology Circulation.* — 2007. — Vol. 115. — P. 2549-2569.
11. Budaj A., Yusuf S., Mehta S.R. et al. Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) Trial Investigators. Benefit of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation in various risk groups // *Circulation.* — 2002. — Vol. 106. — P. 1622-1626.
12. Sabatine M.S., Cannon C.P., Gibson C.M. et al.; CLARITY-TIMI 28 investigators (2005) Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation // *N. Engl. J. Med.* — № 352(12). — P. 1179-1189.
13. Antman E.M., Morrow D.A., McCabe C.H. et al.; the ExTRACT-TIMI 25 Investigators. Enoxaparin versus Unfractionated Heparin with Fibrinolysis for ST-Elevation Myocardial Infarction // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — № 354. — P. 1477-1488.
14. Boden W.E., Eagle K., Granger C.B. Reperfusion Strategies in Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: A Comprehensive Review of Contemporary Management Options // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2007. — № 50. — P. 917-929.
15. Bonnefoy E., Lapostolle F., Leizorovicz A. et al. Primary angioplasty versus prehospital fibrinolysis in acute myocardial infarction: a randomized study // *Lancet.* — 2002. — № 360. — P. 825-829.
16. Melandri G., Vagnarelli F., Calabrese D. et al. Review of tenecteplase (TNKase) in the treatment of acute myocardial infarction // *Vasc. Health Risk. Manag.* — 2009. — № 5. — P. 249-256.
17. Danchin N., Coste P., Ferrieres J. et al. Comparison of thrombolysis followed by broad use of percutaneous coronary intervention with primary percutaneous coronary intervention for ST-segment-elevation acute myocardial infarction: data from the french registry on acute ST-elevation myocardial infarction (FAST-MI) // *Circulation.* — 2008. — № 118. — P. 268-276.
18. Middleton E., Jr., Kandaswami C., Theoharides T.C. The Effects of Plant Flavonoids on Mammalian Cells: Implications for Inflammation, Heart Disease, and Cancer // *Pharmacol. Rev.* — 2000. — Vol. 52, № 4. — P. 673-751.

Отримано 07.01.13 □