

Профилактика диастолической дисфункции левого желудочка при остром коронарном синдроме с элевацией сегмента ST

А.Л. Аляви^{1,2}, М.Л. Кенжаев¹, С.Ш. Хаитов¹, С.Р. Кенжаев²

¹Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи, Ташкент

²Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации, Ташкент

Введение

Острый коронарный синдром (ОКС) является следствием длительной ишемии миокарда как причины необратимых некробиотических изменений кардиомиоцитов, гибернации и станнинга клеток сердца. При наличии острой ишемии/реперфузии миокарда возрастает жесткость, или ригидность, стенок левого желудочка (ЛЖ) (Маколкин В.И. и соавт., 2001; Ambrosio G., Tritto I., 2001; Аронов Д.М., Лупанов В.П., 2002; Никифоров В.С. и соавт., 2006). В частности, в ряде исследований убедительно показано наличие тесной корреляции между диастолической функцией сердца и максимальным потреблением кислорода миокардом в покое и при нагрузке (Седов В.П. и соавт., 2000; Лишманов Ю.Б., Чернов В.И. (ред.), 2004; Саидова М.А., 2005). Согласно современным представлениям, патогенетический механизм нарушения диастолического расслабления ЛЖ выглядит следующим образом: недостаточное обеспечение миокарда кислородом обуславливает возникновение дефицита макроэргических соединений, что, в свою очередь, приводит к замедлению процесса раннего диастолического расслабления ЛЖ (Пархоменко А.Н. и соавт., 2004; Yellon D.M., Hausenloy D.J., 2007; Пархоменко А.Н. и соавт., 2008).

Указанные изменения отражаются на процессе наполнения камеры желудочка в раннюю диастолу: вследствие более медленного, чем обычно, снижения давления в камере ЛЖ момент, когда уровни давления между желудочком и предсердием сравниваются, достигается позже. Это приводит к увеличению продолжительности периода изометрического расслабления миокарда ЛЖ (DeMaria A.N. et al., 1991; Garcia-Mirado D. et al., 2009). После открытия митрального клапана градиент давления между желудочком и предсердием оказывается меньшим, чем в норме, и, следовательно, поток раннего диастолического наполнения уменьшается. Своеобразная компенсация обеспечивается в систолу предсердия, когда объем крови, необходимый для адекватного наполнения ЛЖ, поступает

во время активного сокращения камеры предсердия. Таким образом, предсердный вклад в формирование ударного объема камеры возрастает (Hoffmann R., Hanrath P., 1999; van Wagener D.R., Bond M., 2001; Giugliano R.P. et al., 2003).

Вышеуказанные гемодинамические изменения относят к раннему типу нарушения диастолы желудочка, при котором не происходит существенного повышения давления в камере левого предсердия. Соответственно, изменений гемодинамики малого круга кровообращения и признаков застойной сердечной недостаточности при этом не наблюдается (Kozhukhov S. et al., 2003; Hicks J.J. et al., 2007; Majidi M. et al., 2009).

Для пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) характерно наличие очаговой патологии миокарда и формирование высокой жесткости в связи с его длительной, хронической ишемией и развитием фиброза (Седов В.П. и соавт., 2000; Reffelmann T., Kloner R.A., 2002).

На сегодняшний день достаточно очевидным является факт отрицательного влияния ишемии/реперфузии миокарда на процесс диастолического наполнения ЛЖ (Smart S.C. et al., 1993). Поэтому целесообразно также затронуть вопросы диагностики нарушения диастолической функции у рассматриваемой категории больных.

Стресс-эхокардиография (стресс-эхоКГ) с добутамином широко используется для оценки риска у пациентов с различными заболеваниями сердечно-сосудистой системы, диагностики ИБС (Hoffmann R., Hanrath P., 1999; Hicks J.J. et al., 2007), выявления жизнеспособного миокарда (Аронов Д.М., Лупанов В.П., 2002; Никифоров В.С. и соавт., 2006). В клинической практике при проведении стресс-эхоКГ оценивают изменения глобальной и региональной сократимости ЛЖ (Verma S. et al., 2002; Саидова М.А., 2005). Изменения диастолической функции при доплер-стресс-эхоКГ описаны в меньшей степени, в основном у пациентов со значительным снижением сократительной функции сердца. Известно, что при инотропной стимуляции здорового миокарда улучшается как систо-

лическая, так и диастолическая функция ЛЖ. Развитие индуцированных нарушений сократимости теоретически должно сопровождаться или следовать за нарушениями диастолической функции в соответствии с ишемическим каскадом. Определение нарушений диастолической функции при проведении пробы с добутамином могло бы служить дополнительным маркером ишемии. Учитывая то, что в настоящее время используется много эхоКГ-показателей в оценке диастолической функции ЛЖ (Маколкин В.И. и соавт., 2001; Kozhukhov S. et al., 2003; Лишманов Ю.Б., Чернов В.И. (ред.), 2004), определение которых зачастую бывает затруднительным при проведении стресс-теста, целесообразно выявление наиболее информативного и легкого в использовании параметра.

Наличие диастолической дисфункции миокарда ЛЖ, наряду с имеющейся систолической дисфункцией, усугубляет глобальную функцию миокарда ЛЖ при острой ишемии/реперфузии миокарда (Hicks J.J. et al., 2007). Своевременное выполнение процедур реваскуляризации миокарда при ОКС с элевацией сегмента ST ограничивает развитие обширных зон некроза и приводит к развитию потенциально обратимых локальных диастолических и систолических дисфункционирующих зон миокарда. Улучшение показателей систолической функции ЛЖ при проведении стресс-эхоКГ с добутамином теоретически должно сопровождаться улучшением показателей диастолической функции ЛЖ. В настоящее время продолжается поиск оптимальных способов профилактики реперфузионного повреждения миокарда.

Есть данные о применении биофлавоноида кверцетина с целью уменьшения реперфузионного повреждения миокарда и его влияния на систолическую функцию и при реперфузионных аритмиях. Однако влияние кверцетина на диастолические показатели ЛЖ у больных с ОКС, подвергшихся реперфузии миокарда, изучено недостаточно, что явилось предпосылкой для проведения данного исследования.

Цель исследования — оценить влияние кверцетина на изменения параметров

диастолической функции ЛЖ у больных с ОКС с элевацией сегмента ST при проведении доплер-стресс-эхоКГ.

Объект и методы исследования

Обследовано 134 больных с ОКС и элевацией сегмента ST, которым произведен системный тромболизис (78%), ангиопластика коронарных артерий (22%) в среднем в течение $4,3 \pm 1,1$ ч от начала болевого синдрома. Изучено состояние диастолической функции ЛЖ у 134 пациентов с ИБС с Q-передним и нижним ИМ. Больных распределили на две группы: 1-я — с внутривенным применением кверцетина (Корвитин, «Борщаговский химико-фармацевтический завод», Украина) по схеме ($n=66$), 2-я — без применения кверцетина ($n=68$) на фоне базисной терапии.

Доплер-стресс-эхоКГ с добутамином проводили всем участникам исследования после стабилизации состояния на 4–7-е сутки заболевания при фракции выброса ЛЖ $>50\%$. Использовали стандартный протокол проведения пробы (Саидова М.А., 2005) со ступенчатым введением добутамина до достижения пиковой дозы 40 мкг/кг/мин с добавлением атропина оксида при отсутствии достижения одной из конечных точек.

При проведении эхоКГ в покое и во время пробы оценивали такие показатели: индекс нарушения регионарной сократимости ЛЖ (ИНРС):

$$\text{ИНРС} = \frac{\text{сумма баллов всех сегментов ЛЖ}}{16}$$

В баллах от 1 до 4 оценивали сократимость каждого сегмента ЛЖ (1 — нормокинез, 2 — гипокинез, 3 — акинез, 4 — дискинез). Регионарную сократимость определяли с использованием 16-сегментарной схемы строения ЛЖ. У всех пациентов оценивали параметры диастолической функции ЛЖ, полученные при помощи пульсового доплера во время исследования трансмитрального кровотока (ТМК): скорости E, A (см/с) и их отношение (E/A), время изоволюметрического расслабления ЛЖ (isovolumic relaxation time — IVRT, мс), время снижения скорости потока E (deceleration time — DT, мс).

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы STATISTICA 5.0 (StatSoft). При анализе материала рассчитывали средние величины (M), стандартные ошибки (m). В анали-

зе применяли парный критерий Стьюдента. Также проведен корреляционный анализ полученных данных. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

При низких дозах добутамина в группе кверцетина $6,32 \pm 0,16$, в группе контроля — $5,66 \pm 0,14$ сегмента восстановили свою контрактильную функцию, поскольку в этих сегментах имел место оглушенный миокард (обратимая миокардиальная дисфункция). Остальные асинергичные сегменты на введение добутамина не реагировали ввиду наличия некроза миокарда (необратимая дисфункция). Необратимая дисфункция в 1-й и 2-й группах выявлена в $1,8 \pm 0,1$ и $2,45 \pm 0,1$ асинергических сегментах соответственно.

По данным доплер-эхоКГ в покое, показатели диастолической функции были нарушены в обеих группах по типу нарушения релаксации. Как видно из табл. 1, по исходному состоянию ТМК представленные группы больных не имели между собой значительных отличий. Максимальная скорость раннего наполнения ЛЖ (E) у пациентов 1-й и 2-й групп составила $58,0 \pm 2,4$ и $56,0 \pm 2,6$ см/с соответственно. Интегрированный показатель диастолической функции ЛЖ (отношение E/A) в 1-й и 2-й группах составил $0,83 \pm 0,02$ и $0,79 \pm 0,02$ соответственно ($p > 0,05$). Интеграл скорости раннего наполнения ЛЖ (velocity time integral E — VTIE) составил $9,8 \pm 0,6$ и $9,6 \pm 0,5$ см, при этом достоверных межгрупповых различий не выявлено. Время изоволюметрического расслабления миокарда ЛЖ в группе больных с/без применения Корвитина составило $100,6 \pm 2,0$ и $103 \pm 2,6$ мс ($p > 0,05$) соответственно.

Нарушение показателей диастолической функции ЛЖ было более выражено в контрольной группе по сравнению с основной.

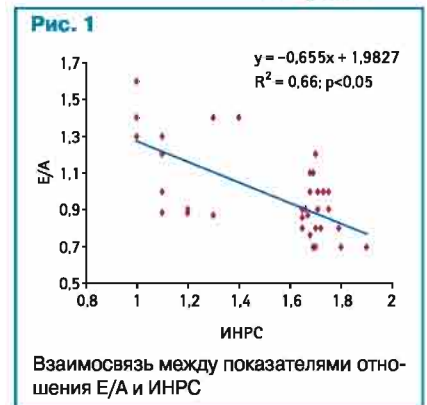
Представлены (см. табл. 1) основные показатели ТМК у больных с Q-ИМ при проведении стресс-доплер-эхоКГ с низкими и высокими дозами добутамина. Как видно, при введении добутамина в низких дозах раннее наполнение ЛЖ (E) достоверно увеличилось в обеих группах по сравнению с исходными данными, при этом более значительное увеличение пика E отмечено в группе больных, получавших Корвитин при проведении репер-

фузии миокарда. Введение добутамина в низких дозах привело к достоверному снижению показателя позднего диастолического наполнения ЛЖ (пик A) в обеих группах. Отношение E/A составило при применении добутамина в низких дозах $1,22 \pm 0,03$ и $1,08 \pm 0,02$ в 1-й и 2-й группах соответственно и в значительно большей степени увеличивалось в группе Корвитина. Изменения продолжительности временных показателей ТМК были недостоверными.

У всех больных на низких дозах добутамина отмечено снижение, а на высоких дозах — повышение показателей AT и IVRT. Время замедления раннего диастолического наполнения ЛЖ (DT) при проведении стресс-эхоКГ с добутамином имело тенденцию к увеличению у больных обеих групп на всех этапах исследования.

Как видно из вышеуказанных доплер-эхоКГ-данных ТМК, у больных обеих групп исходно выявлена диастолическая дисфункция миокарда по типу нарушения расслабления. При проведении стресс-эхоКГ с добутамином у больных обеих групп отмечена аналогичная динамика показателей ТМК. Но в группе пациентов, получавших Корвитин, некоторые показатели (E, A, E/A, IVRT) достоверно снизились при низких дозах добутамина, что указывает на улучшение показателей диастолической функции в зонах оглушенного миокарда на фоне терапии Корвитином.

При проведении корреляционного анализа выявлена обратная средняя взаимосвязь между показателями отношения E/A и ИНРС ($r = -0,66$; $p < 0,05$) (рис. 1).

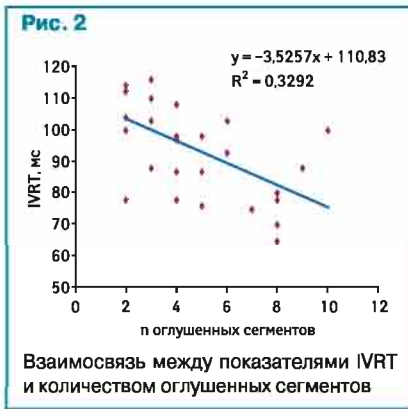


Во время проведения исследования также выявлена обратная слабая корреляционная взаимосвязь между показателями IVRT и количеством оглушенных сегментов ($r = -0,33$; $p < 0,05$) (рис. 2).

Таблица 1 Показатели диастолической функции ЛЖ у больных с Q-ИМ при проведении стресс-доплер-эхоКГ с добутамином на 4–7-е сутки заболевания (M±m)

Показатель	Группа Корвитина			Контрольная группа		
	Исходные данные	Низкие дозы	Высокие дозы	Исходные данные	Низкие дозы	Высокие дозы
E, см/с	$58 \pm 2,4$	$72 \pm 2,3^1$	$59,4 \pm 2,2$	$56 \pm 2,6$	$68 \pm 1,1^{1,3}$	$58 \pm 2,0^1$
A, см/с	$69,4 \pm 2,8$	$58,4 \pm 2,2^1$	$65 \pm 2,1^2$	$71,2 \pm 3,0$	$60 \pm 2,1^{1,3}$	$72 \pm 2,2^{2,3}$
E/A	$0,83 \pm 0,02$	$1,22 \pm 0,03^1$	$0,91 \pm 0,02$	$0,79 \pm 0,02$	$1,09 \pm 0,02^{1,3}$	$0,8 \pm 0,03$
AT, мс	$109 \pm 2,0$	$108 \pm 2,0$	$109 \pm 2,0$	$110 \pm 1,2$	$109 \pm 2,0$	$112 \pm 2,0$
DT, мс	$188 \pm 10,4$	$190 \pm 9,6$	$192 \pm 9,2$	$186 \pm 9,4$	$186 \pm 9,4$	$187 \pm 8,8$
VTIE, см	$9,8 \pm 0,6$	$9,82 \pm 0,6$	$9,8 \pm 0,5$	$9,6 \pm 0,5$	$9,5 \pm 0,4$	$9,5 \pm 0,4$
VTIA, см	$7,6 \pm 0,5$	$7,5 \pm 0,4$	$7,6 \pm 0,5$	$7,6 \pm 0,5$	$7,7 \pm 0,5$	$7,7 \pm 0,5$
VTIE/VTIA	$1,18 \pm 0,1$	$1,3 \pm 0,1$	$1,18 \pm 0,1$	$1,26 \pm 0,1$	$1,22 \pm 0,1$	$1,24 \pm 0,1$
IVRT, мс	$100,6 \pm 2,0$	$90 \pm 3,6^1$	$98 \pm 2,0^2$	$103 \pm 2,6$	$94 \pm 2,1^1$	$105 \pm 2,2^{2,3}$

¹ $p < 0,05$ — достоверность в сравнении с исходными данными; ² $p < 0,05$ — достоверность в сравнении с низкими дозами; ³ $p < 0,05$ — достоверность межгрупповых различий.



Изменения показателей диастолической функции ЛЖ при проведении стресс-доплер-эхоКГ с добутамином связаны с наличием обратимой дисфункции миокарда. Применение Корвитина во время реперфузионной терапии приводит к развитию обратимой диастолической дисфункции в области ишемического повреждения миокарда.

При анализе показателей ТМК через 1 мес выявлено положительное влияние реперфузии на диастолические свойства миокарда ЛЖ. В табл. 2 приведены исходные данные и данные эхоКГ через 1 мес. Как видно из данных, через 1 мес наблюдения в обеих группах показатель раннего наполнения ЛЖ (Е) достоверно повысился по сравнению с исходными данными до $73,0 \pm 2,0$ и $63,4 \pm 1,1$ см/с соответственно, при этом более значительное увеличение пика Е отмечено в группе больных с ОКС с элевацией сегмента ST, получавших Корвитин при проведении реперфузии миокарда. Показатель позднего диастолического наполнения ЛЖ (А) в обеих группах достоверно уменьшился по сравнению с исходными данными, хотя межгрупповых различий не выявлено. Отношение Е/А через 1 мес наблюдения составило $1,28 \pm 0,03$ и $1,06 \pm 0,02$ в 1-й и 2-й группах соответственно и в значительно большей степени увеличилось в группе Корвитина. Изменения продолжительности временных показателей ТМК были недостоверными.

У всех больных через 1 мес наблюдения показатели АТ и IVRT снизились, как предполагалось по результатам стресс-эхоКГ с добутамином. Время замедления раннего диастолического наполнения ЛЖ (DT) через 1 мес наблюдения недостоверно увеличилось у больных обеих групп, особенно в группе Корвитина.

Как видно из данных доплер-эхоКГ ТМК, у больных обеих групп исходно вы-

явлена диастолическая дисфункция миокарда по типу нарушения расслабления. При проведении эхоКГ через 1 мес у больных обеих групп, подвергшихся реваскуляризации миокарда, отмечена положительная динамика показателей ТМК. Но в группе пациентов, получавших Корвитин, некоторые показатели (Е, А, Е/А, IVRT) достоверно отличались, что указывает на улучшение показателей диастолической функции в зонах оглушенного миокарда на фоне терапии препаратом.

При проведении корреляционного анализа выявлена обратная слабая взаимосвязь между показателями отношения Е/А при низких дозах добутамина и ИНРС через 1 мес наблюдения ($r = -0,28$; $p < 0,05$).

В исследовании также выявлена обратная средняя корреляционная взаимосвязь между показателями IVRT и количеством оглушенных сегментов ($r = -0,48$; $p < 0,05$).

Изменения показателей диастолической функции ЛЖ при проведении стресс-доплер-эхоКГ с добутамином в данном исследовании сопровождалась наличием систолической дисфункции миокарда после острой окклюзии коронарной артерии. Применение Корвитина во время реперфузионной терапии приводит к развитию обратимой диастолической дисфункции в области ишемического повреждения миокарда. Выявление в большей степени количества обратимых дисфункцирующих сегментов при проведении стресс-эхоКГ с низкими дозами добутамина предопределили восстановление диастолической функции ЛЖ наряду с улучшением контрактильной способности миокарда через 1 мес. Проведение реперфузии миокарда с одновременным применением внутривенной формы кверцетина привело к достоверному улучшению некоторых показателей, а именно: раннего диастолического наполнения ЛЖ (Е), отношения раннего диастолического наполнения к позднему (Е/А), а также времени изоволюмического расслабления ЛЖ (IVRT).

По-видимому, кардиопротекторный эффект кверцетина при острой ишемии/реперфузии миокарда обусловлен мембраностабилизирующим действием препарата, который приводит к торможению деградации мембранных фосфолипидов и уменьшению накопления свободных жирных кислот в ишемизированном миокарде, а также снижению активности липоксигеназы. В результате применения кверцетина у больных с ОКС с элевацией сегмента ST в наших исследованиях суще-

ственно уменьшилась выраженность реперфузионного повреждения миокарда в виде увеличения количества жизнеспособных участков миокарда, в которых через некоторый промежуток времени может восстановиться диастолическая функция. С другой стороны, положительное действие растворимой формы кверцетина может быть обусловлено его влиянием на биологически активные регуляторные вещества (оксид азота, лейкотриены), уменьшением прооксидантного стресса. Кверцетин способствует быстрой стабилизации зоны некроза и уменьшению массы некротизированного миокарда, уменьшает выраженность прогностически неблагоприятных процессов диастолической дисфункции миокарда ЛЖ.

Выводы

1. Улучшение показателей диастолической функции ЛЖ при проведении стресс-доплер-эхоКГ с добутамином связано с наличием обратимой дисфункции миокарда.
2. Применение Корвитина во время реперфузионной терапии приводит к развитию обратимой диастолической дисфункции в области ишемического повреждения миокарда.

Список использованной литературы

Аронов Д.М., Лупанов В.П. (2002) Функциональные пробы в кардиологии. МЕДпресс-информ, Москва, 295 с.

Лишманов Ю.Б., Чернов В.И. (ред.) (2004) Радионуклидная диагностика для практических врачей. STT, Томск, 387 с.

Маколкин В.И., Бузашвили Ю.И., Осадчий К.К., Асымбекова Э.У. (2001) Сравнение эффективности реваскуляризации и медикаментозной терапии с применением триметазидина в восстановлении функций спящего миокарда. Кардиология, 41(5): 18–25.

Никифоров В.С., Никитин А.Э., Тыренко В.В., Сви́стов А.С. (2006) Ишемическая дисфункция миокарда. АПКПГПРО, Москва, 102 с.

Пархоменко А.Н., Иркин О.И., Брыль Ж.В. и др. (2004) Кардиозащитное действие блокады липоксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST: влияние на размер некроза, параметры гемодинамики и результаты программируемой стимуляции желудочков сердца. Укр. тер. журн., 2: 48–55.

Пархоменко А.Н., Кожухов С.И., Лутай Я.М. и др. (2008) Полиморфизм T-786C промотора гена эндотелиальной NO-синтазы: связь с эффективностью тромболитической терапии у пациентов с острым инфарктом миокарда. Укр. мед. часопис., 4(66): 20–23 (<http://www.umj.com.ua/article/2233>).

Саидова М.А. (2005) Современные методы диагностики жизнеспособного миокарда. Кардиология, 45(9): 47–54.

Седов В.П., Алехин М.Н., Корнеев Н.В. (2000) Стресс-эхокардиография. ЗАО «Информатик», Москва, 152 с.

Ambrosio G., Tritto I. (2001) Clinical manifestations of myocardial stunning. Coron. Artery Dis., 12(5): 357–361.

DeMaria A.N., Wisenbaugh T.W., Smith M.D. et al. (1991) Doppler echocardiographic evaluation of diastolic dysfunction. Circulation, 84(3 Suppl.): I288–I295.

Garcia-Dorado D., Ruiz-Meana M., Piper H.M. (2009) Lethal reperfusion injury in acute

Таблица 2 Показатели диастолической функции ЛЖ у больных с Q-ИМ через 1 мес

Показатель	1-я группа		2-я группа	
	Исходные данные	Через 1 мес	Исходные данные	Через 1 мес
Е, см/с	58,0±2,4	73,0±2,0 ¹	56,0±2,6	63,4±1,1 ^{1,2}
А, см/с	69,4±2,8	57,2±2,2 ¹	71,2±3,0	59,6±2,1 ^{1,2}
Е/А	0,83±0,02	1,28±0,03 ¹	0,79±0,02	1,06±0,02 ^{1,2}
АТ, мс	109,0±2,0	109±2,0	110±1,2	108±2,0
DT, мс	188±10,4	190±7,6	186±9,4	187±9,34
VTIE, см	9,8±0,6	9,8±0,6	9,6±0,5	9,5±0,4
VTIA, см	7,6±0,5	7,5±0,4	7,6±0,5	7,6±0,5
VTIE/VTIA	1,18±0,1	1,3±0,1	1,26±0,1	1,23±0,1
IVRT, мс	100,6±2,0	94±3,6	103±2,6	96±2,1 ¹

¹ $p < 0,05$ – достоверность в сравнении с исходными данными; ² $p < 0,05$ – достоверность межгрупповых различий.

myocardial infarction: facts and unresolved issues. Cardiovasc. Res., 83(2): 165–168.

Giugliano R.P., Braunwald E.; TIMI Study Group (2003) Selecting the best reperfusion strategy in ST-elevation myocardial infarction: it's all a matter of time. Circulation, 108(23): 2828–2830.

Hicks J.J., Montes-Cortes D.H., Cruz-Dominguez M.P. et al. (2007) Antioxidants decrease reperfusion induced arrhythmias in myocardial infarction with ST-elevation. Front. Biosci., 12: 2029–2037.

Hoffmann R., Hanrath P. (1999) From systole to diastole: will the detection of regional diastolic dysfunction allow recognition of coronary artery disease at an earlier stage? Eur. Heart J., 20(7): 476–477.

Kozhukhov S., Parkhomenko A., Moibenko A. (2003) Cardioprotective effect of lipoxigenase inhibitor Quercetin in acute myocardial infarction with left ventricular heart failure. Congress of the European Society of Cardiology, Vienna, 620 p.

Majidi M., Kosinski A.S., Al-Khatib S.M. et al. (2009) Reperfusion ventricular arrhythmia 'bursts' predict larger infarct size despite TIMI 3 flow restoration with primary angioplasty for anterior ST-elevation myocardial infarction. Eur. Heart J., 30(7): 757–764.

Reffelmann T., Kloner R.A. (2002) The «no-reflow» phenomenon: basic science and clinical correlates. Heart, 87(2): 162–168.

Smart S.C., Sawada S., Ryan T. et al. (1993) Low-dose dobutamine echocardiography detects reversible dysfunction after thrombolytic therapy of acute myocardial infarction. Circulation, 88(2): 405–415.

Van Wagoner D.R., Bond M. (2001) Reperfusion arrhythmias: new insights into the role of the Na⁽⁺⁾/Ca⁽²⁺⁾ exchanger. J. Mol. Cell Cardiol., 33(12): 2071–2074.

Verma S., Fedak P.W., Weisel R.D. et al. (2002) Fundamentals of reperfusion injury for the clinical cardiologist. Circulation, 105(20): 2332–2336.

Yellon D.M., Hausenloy D.J. (2007) Myocardial reperfusion injury. N. Engl. J. Med., 357(11): 1121–1135.

Реферативна інформація

Прегабалин при острой и хронической боли у взрослых



Противоэпилептические (антиэпилептические) препараты (ПЭП) применяют для уменьшения выраженности болевого синдрома с 1960-х годов. Так, ПЭП карбамазепин (carbamazepine — CBZ) был внедрен в 1968 г. в клиническую практику вначале для применения при невралгии тройничного нерва (цит. по: Юрьев К.Л., 2004).

Наибольшего терапевтического ответа при применении ПЭП в качестве болеутоляющих средств следует ожидать при состояниях, сопровождающихся хронической нейропатической болью. В отличие от ноцицептивной боли, возникновение которой связано с активацией периферических болевых рецепторов — ноцицепторов (например при артрите), нейропатическая боль возникает при поражении соматосенсорной системы на любом ее уровне, начиная от периферического нерва и кончая корой головного мозга.

Прегабалин (pregabalin — PGB) относят к новейшим, третьего поколения, ПЭП (Luszczki J.J., 2009).

Цель систематического обзора Кокрановского сотрудничества (Moore R.A. et al., 2009) — оценить анальгезирующую эффективность и безопасность прегабалина при острых и хронических болевых синдромах. Содержание обзора существенно не изменилось со времени написания (10 мая 2009 г.). Кокрановские обзоры регулярно проверяются и при необходимости обновляются.

Поиск релевантных рандомизированных контролируемых испытаний осуществляли в электронных базах данных MEDLINE, EMBASE, CENTRAL по май 2009 г., а также в списках источников литературы идентифицированных публикаций и online баз данных клинических испытаний.

Авторам обзора не удалось найти четких свидетельств в отношении благоприятных эффектов прегабалина при остром болевом синдроме в послеоперационный период. Также не выявлено исследований прегабалина при хронической ноцицептивной боли (например при артрите).

Установлена эффективность прегабалина в суточных дозах 300; 450 и 600 мг у пациентов с постгерпетической невралгией, болезненной диабетической нейропатией, центральной нейропатической болью и фибромиалгией (19 испытаний, 7003 участника). Прегабалин в дозе 150 мг/сут, как правило, был неэффективен.

Эффективность препарата продемонстрирована в отношении дихотомических исходов (наблюдения с двумя возможными категориями, такими как умер/жив, курит/не курит, есть/нет — см. Спасокукоцкий А.Л. (ред.-сост.), 2001), отражающих умеренное и выраженное болеутоляющее действие. Об эффективности прегабалина свидетельствовало и снижение показателя выывания пациентов из испытаний вследствие неэффективности лечения, усиливающегося с повышением дозы препарата.

Наилучшие (наименьшие) показатели NNT (Number Needed to Treat) — количество больных, которых необходимо лечить прегабалином, чтобы достичь выраженного болеутоляющего эффекта (снижения интенсивности боли по крайней мере на 50% по сравнению с исходной) у 1 больного — при применении препарата в дозе 600 мг/сут по сравнению с плацебо составили: при постгерпетической невралгии — 3,9 (95% доверительный интервал (ДИ) 3,1–5,1); при болезненной диабетической нейропатии — 5,0 (ДИ 4,0–6,6); при центральной нейропатической боли — 5,6 (ДИ 3,5–14); при фибромиалгии — 11 (ДИ 7,1–21). То есть среди рассмотренных состояний болеутоляющая эффективность прегабалина наибольшая — при постгерпетической невралгии, наименьшая — при фибромиалгии.

При применении прегабалина в дозе 600 мг/сут у 15–25% участников регистрировали сонливость, у 27–46% — головокружение. Количество прекративших лечение (выбывших из испытаний) из-за побочных явлений составляло 18–28%. По частоте возникновения серьезных побочных явлений группы активного лечения и плацебо статистически значимо не различались.

Таким образом, прегабалин может быть эффективен при патологических состояниях, сопровождающихся нейропатической болью, а также при фибромиалгии. Выраженный болеутоляющий эффект прегабалина следует ожидать у незначительного количества пациентов, гораздо чаще возможно достижение умеренного эффекта. При лечении прегабалином в диапазоне доз 300–600 мг/сут эффективность была оценена как хорошая или очень хорошая у 35% пациентов с постгерпетической невралгией, у 50% — с болезненной диабетической нейропатией и у 40% — с фибромиалгией. Однако у многих пациентов эффект может быть незначительным или даже отсутствовать. В большом количестве случаев также возможно прекращение лечения из-за развития побочных явлений. Для достижения максимального болеутоляющего эффекта и с целью минимизации побочных явлений важное значение в данном случае приобретает индивидуализация лечения.

Голубев В.Л. (2008) Боль — междисциплинарная проблема. РМЖ (Русский медицинский журнал), специальный выпуск «Болевой синдром», с. 3–7.

Спасокукоцкий А.Л. (ред.-сост.) (2001) Глоссарий руководства для составителей Кокрановских обзоров. Версия 4.1. Укр. мед. часопис, 1(21): 115–135 (<http://www.umj.com.ua/article/1929>).

Юрьев К.Л. (2004) Медикаментозное лечение эпилепсии у взрослых пациентов: обзор доказательных клинических рекомендаций. Укр. мед. часопис, 4(42): 5–27 (<http://www.umj.com.ua/archive/42/449.html>).

Luszczki J.J. (2009) Third-generation antiepileptic drugs: mechanisms of action, pharmacokinetics and interactions. Pharmacol. Rep., 61(2): 197–216.

Moore R.A., Straube S., Wiffen P.J., Derry S., McQuay H.J. (2009) Pregabalin for acute and chronic pain in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 3. Art. No.: CD007076. DOI: 10.1002/14651858.CD007076.pub2.

Константин Юрьев