

УДК: 616.12-005.4-06

Н.Т. ВАТУТИН, д. мед. н., професор; В.С. КОЛЕСНИКОВ

/Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького;  
ГУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии имени В.К. Гусака НАМН Украины», Донецк/

## Влияние препарата Адвокард на течение острого коронарного синдрома с элевацией сегмента ST

### Резюме

#### Вплив препарату Адвокард на перебіг гострого коронарного синдрому з елевацією сегмента ST

Н.Т. Ватутін, В.С. Колесников

**Мета.** Оцінити впливу фармакологічного прекодиціонування на перебіг гострого коронарного синдрому (ГКС) з елевацією сегмента ST.

**Матеріали та методи.** В ході дослідження спостерігалися 42 пацієнти з ГКС з елевацією сегмента ST тривалістю менше 12 годин. Пацієнти були розділені на 2 порівняні між собою групи. У 1-й (n=21) групі проводилося ургентне черезшкірне коронарне втручання; у 2-й (n=21) – додатково призначався препарат Адвокард. Пацієнтам з відновленим кровотоком продовжили стандартне медикаментозне лікування ГКС. Всім хворим через 24 години після черезшкірного коронарного втручання проводилася оцінка фракції викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ), рівня тропоніну T і класу гострої серцевої недостатності за класифікацією Killip. Через 3 тижні повторно визначали ФВ ЛШ, а також оцінювали функціональний клас хронічної серцевої недостатності (ХСН) за NYHA та дистанцію тесту з 6-хвилинною ходьбою.

**Результати.** Через 24 години після черезшкірного коронарного втручання у 2-й групі ФВ ЛШ була достовірно більшою, а рівень тропоніну T – істотно меншим порівняно з 1-ю групою. Клас гострої серцевої недостатності за Killip у 2-й групі був також достовірно меншим порівняно з 1-ю групою. Через 3 тижні ФВ ЛШ як і раніше залишалася істотно більшою у 2-й групі, ніж у 1-й. Крім того, у 2-й групі відзначалося істотне збільшення ФВ ЛШ порівняно з показником, отриманим при першому дослідженні. У 1-й групі така тенденція не спостерігалася. Функціональний клас ХСН за NYHA значуще не відрізнявся між групами, а дистанція тесту з 6-хвилинною ходьбою все ж була більшою в 2-й групі порівняно з 1-ю.

**Висновки.** Адвокард сприяє підвищенню ефективності лікування пацієнтів з ГКС з елевацією сегмента ST в гострий період завдяки здатності аденозину, що входить до його складу, викликати феномен посткодиціонування і, таким чином, зменшувати реперфузійне пошкодження міокарда. Включення препарату Адвокард до схеми лікування пацієнтів, що перенесли ГКС з елевацією сегмента ST, дозволяє поліпшити скорочувальну здатність міокарда, що, вочевидь, пов'язано зі зменшенням його пошкодження при ішемії внаслідок розвитку феномену прекодиціонування. Препарат Адвокард може використовуватися в лікуванні пацієнтів з ГКС з елевацією сегмента ST для зменшення ішемічного та реперфузійного пошкодження міокарда.

**Ключові слова:** Адвокард, ішемія міокарда, гострий коронарний синдром, прекодиціонування, посткодиціонування

### Summary

#### The impact of Advokard for ACS with ST-segment elevation

N.T.Vatutin, V.S.Kolesnikov

**Objective.** To assess the impact of pharmacological preconditioning for ACS with ST segment elevation.

**Materials and Methods.** We observed 42 patients with ACS with ST-segment elevation with duration less than 12 hours. Patients were divided into two comparable groups. In the 1<sup>st</sup> group (n=21), an urgent percutaneous coronary intervention was performed, in the 2<sup>nd</sup>, in addition, Advokard was prescribed. In patients with restored blood flow we continued standard drug treatment of ACS. 24 h after percutaneous coronary intervention we assessed left ventricular ejection fraction, troponin T level, and acute heart failure class by Killip classification. After 3 weeks we re-measured left ventricular ejection fraction, and also evaluated the functional class of chronic heart failure by NYHA and distance of a 6-minute walk test.

**Results.** 24 h after percutaneous coronary intervention in the 2<sup>nd</sup> group, left ventricular ejection fraction was significantly higher, and the level of troponin T significantly smaller compared to the 1<sup>st</sup> group. Class of acute heart failure by Killip in the 2<sup>nd</sup> group was also significantly smaller than the 1<sup>st</sup>. After 3 weeks left ventricular ejection fraction was still significantly higher in group 2 than in the 1<sup>st</sup>. In addition, group 2 showed a significant increase in left ventricular ejection fraction compared with the data obtained in the first study. In group 1, this trend was not traced. Functional class of chronic heart failure by NYHA did not differ significantly between the groups, and the distance test with a 6-minute walk test was still higher in group 2 compared to the 1<sup>st</sup>.

**Conclusions.** Advokard enhances the effectiveness of the treatment of patients with ACS with ST-segment elevation in the acute phase due to the ability of adenosine, included in its structure, to cause the phenomenon of postconditioning and thus reduce reperfusion injury. Enabling Advokard in the treatment regimen of patients with an ACS with ST-segment elevation history improves myocardial contractility, which is obviously associated with a reduction of its damage during ischemia due to the development of the phenomenon of preconditioning. Advokard can be used in the treatment of patients with ACS with ST-segment elevation to reduce ischemic and reperfusion myocardial injury.

**Key words:** Advokard, myocardial ischemia, acute coronary syndrome, preconditioning, postconditioning

Феномен повышения устойчивости сердечной мышцы к условиям гипоксии, возникающий в результате серии коротких эпизодов ишемии-реперфузии, получил название ишемического прекоди-

ционирования [1]. В ходе экспериментальных исследований было установлено, что под влиянием таких последовательных колебаний коронарного кровотока в миокарде высвобождается большое

количество биологически активных субстанций (триггеров пре-кондиционирования), которые, запуская каскад ферментативных реакций, способствуют формированию резистентности миокарда к последующей гипоксии. Кроме того, несомненным достижением в изучении механизмов эндогенной кардиопротекции стала экспериментальная работа L.Z. Zhao и соавторов (2003) [1], показавшая, что серия последовательных коротких циклов окклюзии/открытия просвета коронарной артерии, производимых уже после того, как был смоделирован инфаркт миокарда и выполнена реперфузия ишемизированных тканей, приводит к существенному уменьшению зоны некроза и более полному восстановлению кровотока. Этот феномен, получивший название посткондиционирования, был признан еще одним способом защиты миокарда, неизменным условием эффективности которого было его проведение в первые часы инфаркта миокарда. В последующем были описаны [1] многие другие эффекты посткондиционирования – предотвращение злокачественных нарушений ритма, вызванных реперфузией, сохранение функционального состояния эндотелия коронарных сосудов, предотвращение апоптоза кардиомиоцитов. Значительный объем экспериментальных данных указывает на центральную роль аденозина в качестве эндогенного триггера ишемического пре- и посткондиционирования [2–4]. Впервые предположили участие аденозина в запуске ишемического пре-кондиционирования G.S. Liu и соавторы [2]. В своей работе они указали на повышение высвобождения аденозина в миокарде лабораторных кроликов под влиянием интермиттирующей ишемии, что сопровождалось активацией аденозиновых ( $A_1$ ) рецепторов и существенным уменьшением зоны инфаркта по сравнению с группой контроля. Эта гипотеза также была основана на демонстрации снижения устойчивости миокарда к условиям гипоксии при медикаментозной блокаде аденозиновых рецепторов и наоборот – ее повышения при введении аденозина или агониста  $A_1$  рецепторов [3]. В последующем данная гипотеза также нашла подтверждение в экспериментальных исследованиях на других лабораторных животных [4].

В настоящий момент клинические исследования, посвященные изучению влияния аденозин-опосредованного пре-кондиционирования на течение острого инфаркта миокарда, носят единичный характер, в связи с чем авторам представляется перспективным поиск новых доказательств эффективности аденозина в качестве адьювантного фармакологического компонента в составе реперфузионной терапии.

**Цель исследования:** оценить влияние фармакологического пре-кондиционирования на течение острого коронарного синдрома (ОКС) с элевацией сегмента ST.

## Материалы и методы исследования

В ходе исследования наблюдалось 42 пациента (29 мужчин, средний возраст –  $56 \pm 4$  года; 13 женщин, средний возраст –  $59 \pm 3$  года) с ОКС и подъемом сегмента ST длительностью менее 12 часов. Критериями исключения из исследования были: резистентная артериальная гипертензия (АГ), острая сердечная недостаточность класса 4 по Killip; постоянная форма фибрилляции предсердий; аортокоронарное шунтирование или стентирова-

ние/ангиопластика коронарных артерий в анамнезе; тяжелая сопутствующая патология в стадии декомпенсации; применение аденозинсодержащих препаратов на протяжении последних 30 дней. Пациенты были разделены на две сравнимые между собой группы. В 1-й группе ( $n=21$ ) проводилось urgentное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ): коронароангиография с последующей ангиопластикой и стентированием инфаркт-зависимой артерии. Пациентам 2-й группы ( $n=21$ ) дополнительно, с целью инициации кардиопротекции от реперфузионного повреждения (формирования посткондиционирования), назначался комбинированный препарат, в состав которого входит аденозин, молсидомин, фолиевая кислота (торговое название Адвокард®) в начальной дозе 0,03 г сублингвально, при нормальной переносимости через 30 минут – 0,06 г с последующим постоянным его приемом на протяжении 3 недель в дозе 0,03 г 3 раза в сутки с интервалом 8 часов. В случае отсутствия восстановления удовлетворительного кровотока в окклюзированной артерии (TIMI 0-1) больные исключались из исследования. Количество таких исключенных больных существенно не различалось между группами и составило 2 человека в 1-й группе, 1 человек – во 2-й ( $p>0,05$ ). Пациентам с восстановленным кровотоком продолжали стандартное медикаментозное лечение ОКС, включающее антикоагулянты, антиагреганты, блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов, нитраты (применялись только в 1-й группе, в том числе до реперфузии) и статины.

Всем больным спустя 24 часа после ЧКВ проводилась оценка фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) по Simpson (аппарат Logiq Book XP фирмы GE), уровня тропонина T и класса острой сердечной недостаточности (ОСН) по классификации Killip. Спустя 3 недели повторно определяли ФВ ЛЖ, а также оценивали функциональный класс (ФК) хронической сердечной недостаточности (ХСН) по NYHA и дистанцию теста с 6-минутной ходьбой.

При статистической обработке определяли среднее арифметическое, стандартное отклонение и стандартную ошибку среднего. Различия между показателями оценивали с помощью параметрических критериев:  $t$ -критерий Стьюдента для сравнения между группами и  $t$ -критерий Стьюдента для парных выборок для сравнения показателей в динамике. Критический уровень значимости  $P$  принимался равным 0,05.

## Результаты и их обсуждение

Спустя 24 часа после ЧКВ во 2-й группе ФВ ЛЖ была достоверно больше ( $54,7 \pm 7,8\%$  и  $46,1 \pm 7,1\%$  соответственно,  $p<0,05$ ), а уровень тропонина T – существенно меньше ( $0,99 \pm 0,7$  нг/мл и  $4,3 \pm 2,9$  нг/мл соответственно,  $p<0,05$ ) по сравнению с 1-й группой. Класс ОСН по Killip во 2-й группе был также достоверно ниже ( $1,19 \pm 0,4$  и  $1,76 \pm 0,5$  соответственно,  $p<0,05$ ) по сравнению с 1-й. Через 3 недели ФВ ЛЖ по-прежнему оставалась существенно больше во 2-й группе, чем в 1-й ( $58,7 \pm 8,6\%$  и  $46,9 \pm 8,8\%$  соответственно,  $p<0,05$ ). Кроме того, во 2-й группе отмечалось существенное ( $p<0,05$ ) повышение ФВ ЛЖ по сравнению с показателем, полученным при первом исследовании, в 1-й группе такая тенденция не прослеживалась ( $p>0,05$ ). Значительных различий функционального класса ХСН (по NYHA) между груп-

**Таблиця.** Динамика основных функциональных показателей в группах наблюдения

Группа наблюдения	Фракция выброса левого желудочка, %		Тропонин Т, нг/мл	Острая сердечная недостаточность	Хроническая сердечная недостаточность	Тест 6-минутной ходьбы, м
	через 1 сутки	через 3 недели				
1-я группа	46,1±7,1	46,9±8,8	4,3±2,9	1,76±0,5	2,47±0,8	279±217,6
2-я группа	54,7±7,8†	58,7±8,6*	0,99±0,7†	1,19±0,4†	2,19±0,7	405,5±153,9†

Примечание: различия достоверны по сравнению: \* – с исходными данными, † – с 1-й группой (p<0,05).

пами не отмечалось (2,19±0,7 и 2,47±0,8 соответственно, p>0,05), а дистанция теста с 6-минутной ходьбой все же была больше (405,5±153,9 и 279±217,6 соответственно, p<0,05) во 2-й группе по сравнению с 1-й (таблица).

Таким образом, в ходе исследования было установлено, что добавление препарата Адвокард® в состав комплексной терапии больных ОКС с элевацией сегмента ST и его последующий трехнедельный прием позволяет уменьшить масштабы ишемического и реперфузионного повреждения сердечной мышцы, существенно снизить уровень маркера повреждения миокарда – тропонина Т, функциональный класс ОЧН и ХСН.

По мнению авторов, полученные результаты могут быть обусловлены повышением устойчивости миокарда к условиям острой гипоксии в результате запуска процессов фармакологического пре- и посткондиционирования, инициированных аденозином, входящим в состав препарата Адвокард®. Известно, что аденозин вырабатывается в повышенном количестве в условиях острой ишемии и реперфузии [5, 6]. В настоящее время установлены четыре подтипа рецепторов аденозина, располагающихся на поверхности кардиомиоцитов: A<sub>1</sub>, A<sub>2A</sub>, A<sub>2B</sub> и A<sub>3</sub>. В экспериментальном исследовании на генетически модифицированных мышах было показано, что все четыре подтипа способствуют кардиопротекции, так как повышенная экспрессия каждого из указанных рецепторов ассоциировалась с улучшением восстановления функции миокарда после острой ишемии [7, 8].

Роль аденозина в кардиопротекции была также изучена с помощью фармакологических манипуляций. Так, агонисты аденозиновых рецепторов эффективно уменьшали размер инфаркта миокарда при приеме внутрь до ишемии или сразу после реперфузии, что указывает на их кардиопротекторные свойства [9, 10]. Подобные эффекты были также отмечены в экспериментальном исследовании у селективного агониста рецептора A<sub>1</sub>, GR79236 [11], что указывает на роль аденозина в процессе эндогенной защиты миокарда.

При изучении неселективных агонистов рецепторов аденозина AMP 579 и NECA (активаторы A<sub>1</sub>, A<sub>2A</sub> рецепторов), было также отмечено ограничение зоны некроза миокарда в условиях ишемии-реперфузии. Путем активации специфических рецепторов на поверхности кардиомиоцитов и последующей активации внутриклеточных ферментативных систем аденозин ослабляет их внутриклеточную и внутримитохондриальную перегрузку ионами Ca<sup>2+</sup>, снижает сократительную способность миокарда и, соответственно, его потребность в энергии, стимулирует образование необходимого количества активных форм кислорода и уменьшает выраженность оксидативного стресса, предотвращает отек матрикса митохон-

дрий, оптимизирует синтез АТФ, замедляет процесс апоптоза и стабилизирует структуры мембран кардиомиоцитов [12, 13].

Полученные данные согласуются с результатами других исследований. Так, в клиническом исследовании AMISTAD I внутривенное применение аденозина после тромболитика ассоциировалось со значительным уменьшением зоны некроза миокарда по сравнению с группой контроля [14]. В более масштабном исследовании AMISTAD II введение аденозина после тромболитика/ургентного ЧКВ также приводило к значимому уменьшению объема пораженного миокарда [15].

## Выводы

1. Препарат Адвокард® способствует повышению эффективности лечения пациентов с ОКС с элевацией сегмента ST в острый период благодаря способности аденозина, входящего в его состав, вызывать феномен посткондиционирования и, таким образом, уменьшать реперфузионное повреждение миокарда.
2. Включение препарата Адвокард® в состав комплексной терапии пациентов, перенесших ОКС с элевацией сегмента ST, позволяет улучшить сократительную способность миокарда, что, очевидно, связано с уменьшением его повреждения при ишемии вследствие развития феномена прекодиционирования.
3. Препарат Адвокард® может быть использован при лечении пациентов с ОКС с элевацией сегмента ST с целью уменьшения ишемического и реперфузионного повреждения миокарда.

## Список использованной литературы

1. Gross E.R., Gross G.J. Ligand triggers of classical preconditioning and postconditioning // Cardiovascular Research. – 2006. – Vol. 70. – P. 212–221.
2. Liu G.S. et al. Protection against infarction afforded by preconditioning is mediated by A<sub>1</sub> adenosine receptors in rabbit heart // Circulation. – 1991. – Vol. 84. – P. 350–356.
3. Eltsching H.K. et al. Attenuating myocardial ischemia by targeting A<sub>2B</sub> adenosine receptors // Trends in molecular medicine. – 2013. – Vol. 19. – P. 345–354.
4. Auchampach J.A., Gross G.J. Adenosine A<sub>1</sub> receptors, KATP channels, and ischemic preconditioning in dogs // Am. J. Physiol. – 1993. – Vol. 264. – P. 1327–1336.
5. Suvarna B.S. Adenosine receptors as targets for therapeutic intervention // Kathmandu Univ. Med. J. – 2013. – Vol. 28. – P. 1227–1240.
6. Van Wylen D.G. et al. Cardiac microdialysis in isolated rat hearts: interstitial purine metabolites during ischemia // Am. J. Physiol. – 1992. – Vol. 262. – P. 1934–1938.
7. Black Jr R.G. et al. Gene dosage-dependent effects of cardiac-specific overexpression of the A<sub>3</sub> adenosine receptor // Circ Res. – 2002. – Vol. 91. – P. 165–172.
8. Reichelt M.E. et al. Genetic deletion of the A<sub>1</sub> adenosine receptor limits myocardial ischemic tolerance // Circ. Res. – 2005. – Vol. 96. – P. 363–367.
9. Lee Y.M., Sheu J.R., Yen M.H. BN-063, a newly synthesized adenosine A<sub>1</sub> receptor agonist, attenuates myocardial reperfusion injury in rats // Eur. J. Pharmacol. – 1995. – Vol. 279. – P. 251–256.
10. Smits G.J. et al. Cardioprotective effects of the novel adenosine A<sub>1</sub>/A<sub>2A</sub> receptor agonist AMP 579 in a porcine model of myocardial infarction // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 1998. – Vol. 286. – P. 611–618.
11. Loutfit J.B., Hunt A.A., Maxwell M.P. The time course of cardioprotection induced by GR79236, a selective adenosine A<sub>1</sub> receptor agonist, in myocardial ischaemia-reperfusion injury in the pig // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 1999. – Vol. 33. – P. 285–291.
12. Майбенко А.А., Досенко В.Е., Пархоменко А.Н. Эндогенные механизмы кардиопротекции как основа патогенетической терапии заболеваний сердца. – К., 2008. – С. 305–306.
13. Salie R., Moolman J.A., Lochner A. The mechanism of beta-adrenergic preconditioning: roles for adenosine and ROS during triggering and mediation // Basic Res. Cardiol. – 2012. – Vol. 107 (5). – P. 281.
14. Kenneth W. Mahaffey. Adenosine as an Adjunct to Thrombolytic Therapy for Acute Myocardial Infarction. Results of a Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled Trial: The Acute Myocardial Infarction Study of Adenosine (AMISTAD) Trial // J. Am. Coll. Cardiol. – 1999. – Vol. 34 (6). – P. 1711–1720.
15. Ross A.M. A randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial of adenosine as an adjunct to reperfusion in the treatment of acute myocardial infarction (AMISTAD-II) // J. Am. Coll. Cardiol. – 2005. – Vol. 45 (11). – P. 1775–1780.