

УДК 616.125-005.8-085.224

©М. В. Гребеник, В. Р. Микуляк

ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського”

МЕТАБОЛІЧНА ТЕРАПІЯ ПРИ ГОСТРОМУ ІНФАРКТІ МІОКАРДА: ОБҐРУНТУВАННЯ, РЕАЛІЇ І ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ

МЕТАБОЛІЧНА ТЕРАПІЯ ПРИ ГОСТРОМУ ІНФАРКТІ МІОКАРДА: ОБҐРУНТУВАННЯ, РЕАЛІЇ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ – Проведено аналіз використання препаратів метаболічної терапії у хворих на гострий інфаркт міокарда в умовах реальної клінічної практики. Встановлено, що у хворих, яким призначали препарати метаболічної дії, спостерігали більш швидку позитивну динаміку ЕКГ та достовірно нижчу розрахункову масу некрозу ($p=0,028$). Уведення кардіопротекторів у стандартну схему лікування гострого інфаркту міокарда призводило до зниження оксидативного стресу та підвищення активності антиоксидантної ланки захисту крові протягом госпітального періоду.

МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ОСТРОМ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА: ОБОСНОВАНИЕ, РЕАЛИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ – Проведенный анализ использования препаратов метаболической терапии в больных острым инфарктом миокарда в условиях реальной клинической практики. Установлено, что в больных, которым назначались препараты метаболического действия, наблюдалась более быстрая позитивная динамика ЭКГ и достоверно низшая расчетная масса некроза ($p=0,028$). Введение кардиопротекторов к стандартной схеме лечения острого инфаркта миокарда приводило к снижению оксидативного стресса и повышению активности антиоксидантного звена защиты крови в течение госпитального периода.

METABOLIC THERAPY AT AN ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION: REASONS FOR USING, REALITIES AND PROSPECTS OF APPLICATION – Analysis of the use of drugs of metabolic therapy in patients with an acute myocardial infarction in a real clinical practice was made. It was found out that patients whom were prescribed drugs of metabolic activity, there was observed more rapid positive dynamics ECG and significantly lower estimated mass of necrosis of myocardium ($p = 0,028$). Introduction of metabolic therapy to standard treatment of an acute myocardial infarction resulted in a decrease of oxidative stress and increase of antioxidant activity of blood during hospital period of treatment.

Ключові слова: метаболічна терапія, інфаркт міокарда, оксидативний стрес, маса некрозу.

Ключевые слова: метаболическая терапия, инфаркт миокарда, оксидативный стресс, масса некроза

Key words: metabolic therapy, myocardial infarction, oxidative stress, mass of necrosis.

ВСТУП Гострі форми ішемічної хвороби серця посідають провідне місце в загальній структурі серцево-судинної захворюваності та смертності в Україні. Щорічно реєструється понад 50 тис. випадків гострого інфаркту міокарда (ІМ). У 2011 р. в Україні зареєстровано 8 968 272 випадків ішемічної хвороби серця, з них 49 978 припадає на гострий ІМ [1].

В історії надання допомоги хворим на ІМ періодично з'являлися препарати метаболічної спрямованості, однак з накопиченням клінічного досвіду захоплення від їх застосування змінювалося розчаруванням. Препарати, які застосовували раніше (АТФ, рибоксин, кокарбоксілаза), виявилися недостатньо ефективними у реальній клінічній практиці. Результати багаточисельних досліджень також довели сумнівність ефекту

від застосування широко рекомендованих вітаміну Е, С [2, 3].

І лише з впровадженням технологій доказової медицини, препарати метаболічної дії поступово знаходять своє місце у патогенетичній терапії гострого коронарного синдрому (ГКС) і вносяться до стандартних протоколів лікування.

Метою нашого дослідження була оцінка використання препаратів метаболічної дії при гострому інфаркті міокарда в умовах реальної клінічної практики, обґрунтування їх застосування на підставі вивчення змін пероксидного окиснення ліпідів, стану антиоксидантної системи захисту, ендотеліальної дисфункції та метаболічного гомеостазу.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Обстежено 171 хворого на гострий ІМ, які перебували на стаціонарному лікуванні у кардіологічному відділенні Тернопільської міської лікарні № 2. Діагноз встановлювали згідно з рекомендаціями ESC, 2003. Обстежуваних пацієнтів поділили методом випадкового відбору на 2 групи: контрольну, в якій застосовували лише стандартну терапію, згідно з чинними протоколами й основну, в якій пацієнтам додатково до базисної терапії призначали препарати метаболічної дії. Середній вік хворих становив $(65,5 \pm 0,9)$ року. В статевій структурі у 2,2 раза ($p < 0,05$) переважали чоловіки.

Оцінку метаболічного статусу пацієнтів здійснювали шляхом вивчення показників ліпідного, вуглеводного обміну, також проведено детальне лабораторне дослідження з акцентом на визначення кінцевого продукту ПОЛ — малонового діальдегіду (МДА) та активності антиоксидантної системи за динамікою супероксиддисмутази і каталази. Для аналізу функції ендотелію визначали оксид азоту та ендотелін-1 імуноферментним методом.

Морфометричні характеристики серця оцінювали за даними ехокардіоскопії, згідно з рекомендаціями щодо ультразвукового дослідження серця Американського товариства з ехокардіографії. Маса некрозу визначали за ЕКГ розрахунковим методом [4].

Статистичну обробку результатів проводили після створення бази даних у системі Microsoft Excel за допомогою програм, інтегрованих у дану систему, та програми SPSS 13.0. Для опису вибіркового нормального розподілення кількісних ознак використовували середнє значення ознаки (M) та помилку середнього (m). Перевірка гіпотез про розходження в групах кількісних показників з нормальним розподіленням значень проводили за допомогою t-критерію Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Аналіз медикаментозних призначень для корекції метаболічних порушень у хворих на гострий ІМ показав, що найчастіше використовували: мельдоніум, триметазидин, рідше – тіотриазолін та кверцетин.

У 26,56 % пацієнтів із гострим ІМ, окрім стандартної терапії, згідно з чинними протоколами, використовували триметазидин.

Триметазидин – єдиний препарат метаболічної дії з доведеним протиішемічним та ангінальним ефектом, рекомендований Європейським товариством кардіологів, який оптимізує використання кисню в умовах ішемії, блокуючи окиснення жирних кислот, і потенціює перехід до більш активного окиснення глюкози, знижує активність запального процесу та зменшує утворення вільних радикалів [5, 6].

Одним із найбільш вживаних кардіопротекторів у нашій клінічній практиці був мельдоній (37,32 %). В ішемізованій тканині серцевого м'яза мельдоній зменшує концентрацію основних вільнорадикальних сполук, одночасно збільшуючи потенціал антиоксидантного захисту, внаслідок чого знижується ступінь пошкодження кардіоміоцитів. На відміну від триметазидину, при прийомі мельдонію в мітохондріях не підвищується концентрація недоокиснених проміжних продуктів метаболізму жирних кислот які, у свою чергу, можуть бути джерелом утворення токсичних ліпопероксидів [7].

Тіотріазолін використали у комплексному лікуванні гострого ІМ у 11,74 % пацієнтів.

Перший вітчизняний синтетичний гепато- і кардіопротектор – тіотріазолін (морфоліній-3-метил-1,2,3-тріазолін-5-тіоацетат), характеризується протиішемічною, мембраностабілізуючою, антиоксидантною та імуномодельовальною діями [8]. Препарат швидко посів гідне місце серед метаболічних засобів, які використовують у кардіології, хоча доказова база обмежується лише вітчизняними дослідженнями.

І лише у 4,92 % пацієнтів з гострим ІМ, окрім базисної терапії, використовували сучасний метаболічний препарат – корвітин.

Результатом 15-річної співпраці з фармакологами, патофізіологами стала розробка і впровадження у широку клінічну практику інноваційного вітчизняного кардіопротекторного препарату корвітину. Препарат рекомендований для використання у комплексній терапії гострого ІМ, особливо для попередження реперфузійного ураження міокарда після відкриття інфарктозуючої судини. Численними експериментальними та клінічними дослідженнями доведено, що раннє застосування корвітину сприяє обмеженню зони некрозу, приводить до зменшення маси некротизованого міокарда, покращує клінічний перебіг захворювання, електрофізіологічні властивості міокарда, запобігає патологічному ремоделюванню лівого шлуночка [9].

Як правило, усі препарати метаболічної дії добре переносяли пацієнти, в жодному випадку ми не спостерігали небажаних реакцій. На тлі комбінованої терапії відзначалось зменшення суб'єктивної симптоматики: скорочення тривалості та інтенсивності болювого синдрому, зменшення вегетативних проявів некрорезорбтивного синдрому. Аналіз отриманих результатів показав, що в групі хворих, які отримували метаболічну терапію, не було зареєстровано жодного випадку рецидиву інфаркту міокарда, тоді як у двох пацієнтів контрольної групи на 5-ту і 7-му добу захворювання виник рецидив інфаркту міокарда.

У результаті проведеного дослідження встановлено, що у хворих, яким призначали препарати метаболічної дії, спостерігали більш швидку позитивну динаміку ЕКГ у вигляді зменшення зони некрозу (за глибиною і шириною патологічного зубця Q) та зони пошкодження (за динамікою елевачії сегмента ST). В цілому, за даними ЕКГ, розрахункова маса некрозу в пацієнтів першої групи виявилась на (4,24±0,7) % меншою, ніж у контрольній групі. Більш виражену позитивну динаміку електрокардіографічних показників спостерігали у пацієнтів з інфарктом передньої стінки лівого шлуночка.

Згідно з отриманими даними щодо стану ПОЛ (табл. 1), у двох групах хворих спостерігали підвищення активності кінцевого продукту вільнорадикального окиснення ліпідів – МДА. Однак у пацієнтів, яким проводили метаболічну терапію, рівень МДА був вірогідно нижчим в динаміці, ніж у групі базисного лікування. Також у групі хворих, які приймали метаболічні препарати, спостерігали вірогідне зростання активності СОД та каталази на 14-ту добу порівняно з групою базисної терапії.

Отже, введення препаратів метаболічної дії до лікування гострого ІМ призводило до зменшення інтенсивності оксидативного стресу та підвищення активності антиоксидантної ланки захисту крові протягом госпітального періоду.

При дослідженні концентрації стабільних метаболітів синтезу NO було виявлено зниження їх середнього рівня та підвищення рівня ET-1 у крові обстежених хворих з гострим ІМ порівняно з середнім рівнем у групі контролю (p<0,05). Однак метаболічні препарати, які використовували у своїй клінічній практиці, не викликали достовірного зниження рівня ET-1 та підвищення рівня NO в динаміці. Тому, враховуючи сучасні дані про роль ендотеліальної дисфункції у розвитку гострого ІМ, перспективним напрямком є

Таблиця 1. Стан оксидантної та антиоксидантної систем крові у хворих на гострий ІМ

Показник	Доба	Перша група (базисна терапія)	Друга група (базисна терапія + метаболічна терапія)	P
МДА (M+m)	2	7,45±0,62	7,68±0,57	н.д.
	7	5,93±0,41	4,17±0,46	p<0,05
	14	5,38±0,56*	3,85±0,33*	p<0,05
СОД (M+m)	2	39,55±0,38	38,75±0,44	н.д.
	7	42,61±0,14	46,51±0,51	p<0,05
	14	44,89±0,22*	48,12±0,36*	p<0,05
Каталаза (M+m)	2	56,68±0,32	57,57±0,68	н.д.
	7	60,85±0,29	61,91±0,94	н.д.
	14	64,33±0,44*	70,68±0,81*	p<0,05

Примітка. * – p<0,05 в межах однієї групи порівняно з вихідним значенням.

використання препаратів, що безпосередньо впливають на метаболізм оксиду азоту та зменшують ремоделювання судинної стінки.

Щодо впливу на метаболічний гомеостаз, то призначення кардіопротекторів супроводжувалось вірогідним зниженням рівнів АлАТ з $(0,67 \pm 0,14)$ до $(0,38 \pm 0,22)$ мкмоль/(год×мл), АсАТ з $(0,96 \pm 0,44)$ до $(0,41 \pm 0,62)$ мкмоль/(год×мл), білірубину з $(25,12 \pm 1,12)$ до $(15,63 \pm 0,82)$ мкмоль/л та креатиніну крові з $(98,11 \pm 1,72)$ до $(74,14 \pm 1,32)$ мкмоль/л, що свідчить про позитивний вплив препаратів на основні біохімічні показники та меншу виразність некрорезорбтивного синдрому на тлі їх прийому.

Рівень загального холестерину крові вірогідно не змінився і становив відповідно $(5,44 \pm 0,62)$ ммоль/л у контрольній групі та $(5,46 \pm 0,93)$ ммоль/л в основній. Проте у групі хворих, в схему лікування яких додатково було залучено препарати метаболічної дії, відзначалось істотно більше зниження рівня тригліцеридів ($p=0,028$).

За даним ультразвукового дослідження серця, розміри камер серця під час госпітального етапу лікування істотно не змінилися, не спостерігалось достовірного збільшення фракції викиду лівого шлуночка, що вимагає подальшої оцінки процесів ремоделювання серця у віддаленому післяінфарктному періоді.

ВИСНОВКИ 1. У хворих, яким призначали метаболічні препарати, спостерігали більш швидку позитивну динаміку перебігу інфаркту міокарда та достовірно меншу розрахункову масу некрозу при інфаркті передньої стінки лівого шлуночка.

2. Введення препаратів метаболічної дії у комплексне лікування хворих з гострим інфарктом міокарда призводило до зниження інтенсивності перебігу вільнорадикального окиснення ліпідів та підвищення активності антиоксидантної системи захисту крові.

3. Препарати метаболічного спрямування позитивно впливали на основні біохімічні показники крові та зменшували виразність некрорезорбтивного синдрому.

4. У всіх пацієнтів з гострим інфарктом міокарда виявлено прояви ендотеліальної дисфункції у вигляді зниження рівня оксиду азоту та підвищення рівня ET-1.

Перспективи подальших досліджень Враховуючи накопичення даних щодо ролі оксидативного стресу й ендотеліальної дисфункції у розвитку гострого ІМ, вважаємо доцільним вивчення впливу сучасного препарату з антиоксидантними і мембранопротекторними властивостями L-аргініну на клініко-функціональні особливості перебігу інфаркту міокарда, прояви ендотеліальної дисфункції, ремоделювання міокарда, якості життя і виживання хворих.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Динаміка стану здоров'я народу України та регіональні особливості : аналітично-статистичний посібник / Коваленко В. М. [та ін.]. – К., 2012. – 211 с.
2. Plasma Carotenoids and Tocopherols and Risk of Myocardial Infarction in a Low-Risk Population of US Male Physicians / Elisabeth Hak, J. Meir Stampfer, Hannia Campos [et al.] // *Circulation*. – 2003. – Vol. 108. – P. 802–807.
3. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients: the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators / S. Yusuf, G. Dagenais, J. Pogue [et al.] // *Engl. J. Med.* – Vol. 342. – P. 154–160.
4. Selvester R. Computer Techniques in Cardiology / R. Selvester, Y. Solomon, D. Sapoznikow. – New York, 1979. – P. 417–453.
5. Курашвили Л. В. Окислительный стресс при инфаркте миокарда и эффективность его коррекции препаратом "Триметазидин" / Л. В. Курашвили, С. В. Ушакова // *Клиническая медицина*. – 2008. – № 7. – С. 26–31.
6. Marzilli M. Trimetazidine: a metabolic agent for the treatment of stable angina / M. Marzilli // *Eur. Heart J.* – 2001. – Vol. 3 (Suppl. O). – P. 12–15.
7. Михин В. П. Перспективы применения милдроната у больных с сердечно-сосудистой патологией / В. П. Михин, Ф. Е. Хлебодаров // *Рос. кардиол. журн.* – 2010. – № 4 (84). – С. 158–168.
8. Нетяженко В. З. Роль препаратів метаболічної дії в комплексному лікуванні хворих на гострий інфаркт міокарда / В. З. Нетяженко, Т. Д. Залевська // *Новости медицины и фармации*. – 2008. – № 17 (257). – С. 16–18.
9. Пархоменко А. Н. Нові можливості в лікуванні хворих на гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST: корвітин для ін'єкцій / А. Н. Пархоменко, С. Н. Кожухов // *Нова медицина*. – 2004. – № 4. – С. 64–67.

Отримано 14.02.13