

Ефективність препарату Адвокард у комплексному лікуванні пацієнтів після перенесеного гострого коронарного синдрому з елевацією сегмента ST на ранніх етапах реабілітації

Інфаркт міокарда (ІМ) залишається одним із найбільш небезпечних проявів ішемічної хвороби серця (ІХС). Відповідно до оновленого у 2018 р. універсального визначення ІМ, у більшості госпіталізованих пацієнтів виникає І тип захворювання, що характеризується класичним розвитком атеросклерозу коронарних артерій, ускладненого тромбозом. Припинення коронарного кровотоку призводить не тільки до механічного закупорювання судини та виразної клінічної симптоматики (у вигляді ангінозного болю, порушень серцевого ритму, задишки, вегетативних проявів), але й нерідко до гемодинамічних розладів, що зумовлено багатьма факторами – насамперед часом звернення за медичною допомогою після початку больового приступу, локалізацією оклюзії (та, відповідно, величиною ураження), ефективністю реваскуляризації. У клініці прояви ішемії, крім електрокардіографічних змін, можуть бути візуалізовані наявністю зон порушень сегментарної скоротливості міокарда при ехокардіографії (ЕхоКГ). Однакові прояви ІМ у різних хворих при однотипному лікуванні часто мають абсолютно різні наслідки, незалежно від прихильності до лікування та корекції модифікованих факторів ризику.

Щорічно в Україні реєструється близько 50 тис. випадків ІМ [8]. Визначено, що з урахуванням часу встановлення діагнозу та величини ураження міокарда ургентного відновлення коронарного кровотоку потребують близько третини пацієнтів. При цьому ургентну коронароангіографію зі стентуванням проводять 5–6 тис. пацієнтів, чого, вочевидь, недостатньо.

Тактику ведення пацієнтів із гострим коронарним синдромом (ГКС) детально прописано у протоколах та рекомендаціях Асоціації кардіологів України, що значною мірою представляє сучасні погляди на цю проблему й відображає позицію Європейського товариства кардіологів. Логістичний та діагностично-лікувальний алгоритм, що розписаний буквально по хвиликах, після розвитку типового ангінозного нападу, диктує невідкладність заходів. Із перших хвилин першого контакту медичного персоналу з пацієнтом перед лікарем стоїть завдання одночасного виконання діагностичних досліджень, терапевтичних маніпуляцій та розв'язання організаційних питань. Реканалізація інфаркт-залежної коронарної артерії є першочерговим завданням, що, залежно від часу госпіталізації та оснащеності клініки, досягається фармакоінвазивними підходами (введення тромболітичних препаратів на догоспітальному етапі та/або ургентні перкутанні коронарні втручання у стаціонарі).

Всі ці заходи направлені, насамперед, на спасіння міокарда. З іншого боку, такий підхід дає підстави для обмеження зони інфаркту. Хоча не менш значущим є подальша фармакологічна підтримка. В цьому аспекті принципово важливим є визначення довгострокової стратегії курації пацієнта з ІМ. Призначення загальноприйнятих при ГКС груп препаратів направлено на гальмування прогресування атеросклерозу (статири) та його небезпечного ускладнення – атеротромбозу (ацетилсаліцилова кислота, блокатори рецепторів аденозиндифосфату P_2Y_{12}), процеси постінфарктного ремоделювання міокарда (інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту / блокатори рецепторів ангіотензину II [БРА], інгібітори мінералокортикоїдів). Важливими медикаментозними агентами залишаються блокатори β -адренорецепторів (особливо у пацієнтів

зі зниженою систолічною функцією лівого шлуночка). Таке лікування ґрунтується на принципах доказової медицини та є обов'язковим.

Паралельно із клініко-гемодинамічними процесами розвиваються не менш руйнівні біохімічні прояви. Сьогодні ішемію міокарда розглядають як невідповідність доставлення кисню коронарним кровотоком потребам аеробного синтезу аденозинтрифосфату (АТФ) у мітохондріях, необхідного для енергозабезпечення насосної діяльності серця при певній частоті серцевих скорочень, перед-, постнавантаженні та стані скоротливої здатності серцевого м'яза [11]. Саме виснаження енергетичного запасу кардіоміоцитів в умовах ішемії призводить до серйозних гемодинамічних наслідків та виразної клінічної маніфестації. Відомо багато фармпрепаратів, яким властиві цитопротективні ефекти. Вони відрізняються механізмом дії залежно від точки прикладання у складному біохімічному каскаді енергозабезпечення міокарда, що має принципові відмінності у нормі та при ішемії. Навіть зважаючи на необхідність переключення біохімізму кардіоміоциту на ощадний режим споживання кисню для продукції АТФ в умовах гіпоксії, питанням метаболічної цитопротекції приділяється недостатньо уваги, а препарати цієї групи мають недостатню доказову базу [15].

Ішемічні синдроми та їхні наслідки

Удосконалення методів діагностики міокардальної дисфункції сприяло відкриттю у 70–90 рр. XX сторіччя раніше не відомих ішемічних синдромів, які до тепер називають «новими». До них відносять приголомшений міокард (*stunned myocardium*), гібернований міокард (*hibernating myocardium*), феномени прет- та посткондиціонування (*phenomena pre-, postconditioning*). При проведенні ургентної коронарографії з наступним відновленням коронарного кровотоку по інфаркт-залежній коронарній артерії візуалізують порушення мікроциркуляторного русла, що позначають феноменом «невідновлення кровотоку» (*no-reflow*), який виникає у зв'язку з оклюзією мікросудин або мікроемболізацією, при цьому дисфункція міокарда спостерігається на тлі повноцінного коронарного кровотоку [16].

Стан «приголомшеного міокарда» розвивається у пацієнтів з ІМ при повному

або різко обмеженому кровотоці з наступним його відновленням, яке, однак, не сприяє негайній нормалізації порушених біохімічних процесів, що викликають іонний дисбаланс та активацію проапоптотичних протеїнів. В основі цього феномена лежать два взаємодоповнених механізми – висока активність вільно окислювальних процесів та транзиторне перевантаження кардіоміоцитів іонізованим кальцієм. Певне затримання у відновленні скоротливої функції міокарда, після реперфузії, зумовлене часом, що необхідний для репарації пошкоджених білків [9]. Термін «приголомшеного міокарда» був запропонований G.R. Heyndrickx та співавт. [7, 8]. В експериментальних умовах, після короткої оклюзії (до 10–15 хвилин) із наступною реперфузією, автори спостерігали віддалене у часі (від декількох годин до декількох днів) відновлення скоротливої здатності міокарда.

У випадках виразної та тривалої «приглушеності» міокарда відновлення його функції може бути досить відтермінованим та неповним – для такого стану введений термін «пошкоджений міокард» (*maimed myocardium*) [10].

На даний час чітко окреслені основні метаболічні наслідки ішемії, що призводять до сегментарної дисфункції міокарда: накопичення іонів водню (ацидоз), надлишок фосфату, а також збільшене вивільнення аденозину й іонів калію з клітин [2]. Розуміння цих процесів особливо важливе крізь призму уявлення про ІМ як про динамічний процес, так і можливості фармакологічного впливу на біохімічні порушення. Особливу зацікавленість представляє феномен прекодиціонування – адаптації до переривчастої ішемії (чергування коротких періодів ішемії та реперфузії, внаслідок чого підвищується стійкість міокарда до тривалої ішемії та реперфузійних впливів, що відкриває можливості для попередження міокардальної дисфункції. Оскільки в його основі лежить активація АТФ-залежних калієвих каналів кардіоміоцитів (мітохондріальних та сарколемних), а також інгібування пор, що регулюють проникність внутрішньої мембрани мітохондрій, у результаті активації A1-, A2- та A3-аденозинових, B1- і B2-брадикінінових, а також дельта-опіоїдних рецепторів, перспективними є розробка та використання лікарських засобів, які мають власності тригерів прекодиціонування.



В.О. Шумаков

Сьогодні відомо, що при розвитку ішемії/реперфузії в умовах клінічного прекодиціонування такими речовинами є БРА – аденозин, брадикінін, катехоламіни, простагландини, ендорфіни, активні форми кисню, NO, що реалізують свої ефекти різними шляхами внутрішньоклітинної сигналізації [17].

Із таких позицій цікавість представляє комплексний препарат **Адвокард**, до складу якого разом із молсидоміном та фоліевою кислотою входить магладен, що впливає на аденозинові рецептори та активує калієві канали, а це, у свою чергу, приводить до пригнічення поступання іонів кальцію до клітини. Впливаючи на АТФ-залежні калієві канали мітохондрій, магладен сприяє розвитку процесів, направлених на захист міокарда від ішемічних пошкоджень [1].

Метою дослідження було вивчити вплив препарату Адвокард на відновлення скоротливої здатності міокарда з оцінкою зон порушеного кінезу та толерантності до фізичних навантажень у ранній постінфарктний період.

Матеріали та методи дослідження

У дослідження було включено 50 хворих на гострий Q-ІМ, які перебували на лікуванні у відділенні інфаркту міокарда та відновлювального лікування ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України (м. Київ). Діагноз ІМ був встановлений відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів (ESC, 2017) та Асоціації кардіологів України (2013). Підставами для невиключення у дослідження були відомі протипоказання до препарату Адвокард або його складових, а саме: стійка гіпотензія, відсутність зон порушеної скоротливості при ЕхоКГ, перенесений істинний кардіогенний шок, тяжка форма бронхіальної астми, вагітність, відмова від підписання інформованої згоди, розлади, що перешкоджають прихильності до лікування та проведенню велоергометрії (ВЕМ). Усім пацієнтам упродовж перших годин розвитку захворювання було виконано ургентну коронароангіографію зі встановленням

стену в інфаркт-залежну коронарну артерію (відділення рентгенендоваскулярної хірургії, керівник — член-кореспондент НАМН України Ю.М. Соколов). Хворі отримували медикаментозне лікування згідно з вищевказаними рекомендаціями, що включало подвійну антитромбоцитарну терапію (ацетилсаліцилова кислота та тикагрелор), високоінтенсивні дози статинів (80 мг аторвастатину або 40 мг розувастатину), іАПФ/БРА, β-адреноблокатори, антагоністи мінералокортикоїдів (при передніх ІМ). За наявності показань додатково призначали діуретики, івабрадин. Залежно від об’єму лікування пацієнти були розділені на дві групи по 25 осіб: пацієнти, що отримували стандартну базисну терапію,

а також ті, яким додатково призначали препарат Адвокард за наступною схемою: перші п’ять днів по 2 таблетки тричі на добу, далі протягом чотирьох тижнів по 1 таблетці тричі на добу сублінгвально. Крім загальноклінічних проводили лабораторні та інструментальні обстеження, що включали ЕхоКГ та ВЕМ, відповідно до сучасних нормативних документів. Дослідження виконували в динаміці двічі: у стаціонарі та через чотири тижні. Пацієнти дали інформовану згоду на проведення дослідження та лікування. Отримані результати були оброблені за допомогою пакету статистичної обробки Microsoft Excel. Критерієм достовірності вважали значення $p < 0,05$.

Табл. 1. Гемодинамічні показники пацієнтів обох груп у динаміці (Me; IQR)				
Показники	Перша група		Друга група	
	Перше дослідження	Друге дослідження	Перше дослідження	Друге дослідження
КДО, мл	134,9; 120,5-153,6	130,0; 116,2-145,5	121,8; 106,9-139,9	120,1**#; 108,5-138,3
КСО, мл	77,7; 53,8-85,6	70,0*; 49,0-79,0	61,1; 51,2-73,9	63,5**#; 50,0-71,5
УО, мл	64,8; 55,2-74,1	69,0*; 60,0-77,5	57,1; 48,2-68,2	58,0**#; 50,0-69,5
ФВ, %	47,2; 40,0-52,4	50,0*; 44,2-54,8	49,0; 47,0-53,5	50,0; 47,0-54,2
ЛП, см	4,0; 3,8-4,3	4,0; 3,8-4,2	3,9; 3,6-4,1	3,8; 3,5-4,1
Тмшп, см	1,2; 1,1-1,3	1,2; 1,1-1,3	1,2; 1,1-1,4	1,2; 1,1-1,1
Тзс, см	1,0; 0,9-1,1	1,0; 0,9-1,1	1,0; 0,9-1,1	1,0; 1,0-1,1
Е/А, ум. од.	0,9; 0,6-1,3	1,0; 0,7-1,4	1,2; 0,9-1,6	1,3; 1,1-1,7
IVRT, мс	100; 80-115	100; 90-120	90; 80-110	80; 80-90
DT, мс	230; 170-265	240; 205-270	210; 155-238	220; 190-240
Примітки: Me – медіана, IQR – інтерквартильний розмах, КСО – кінцевий систолічний об’єм, КДО – кінцевий діастолічний об’єм, УО – ударний об’єм, ФВ – фракція викиду, ЛП – ліве передсердя, Тмшп – товщина міжшлуночкової перетинки в діастолі, Тзс – товщина задньої стінки, Е/А – співвідношення швидкості раннього (хвиля Е) та пізнього діастолічного наповнення (хвиля А), IVRT – час ізоволюмічного розслаблення, DT – час уповільнення кровотоку; * – $p < 0,05$ між 1-м та 2-м дослідженнями, ** – $p < 0,01$ між 1-м та 2-м дослідженнями, # – $p < 0,05$ між 1-ю та 2-ю групами.				

Табл. 2. Порушення скоротливості міокарда у пацієнтів обох груп					
Показник		Перша група		Друга група	
		Перше дослідження	Друге дослідження	Перше дослідження	Друге дослідження
Порушення кінезу, n (%)	Гіпокінез	12 (48,0)	15 (60,0)	13 (52,0)	17 (68,0)
	Дискінез	13 (52,0)	10 (40,0)	12 (48,0)	8 (32,0)

Табл. 3. Результати ВЕМ у пацієнтів обох груп (M±m)				
Показники	Перша група		Друга група	
	Перше дослідження	Друге дослідження	Перше дослідження	Друге дослідження
W, Вт	50,0; 25,0-75,0	50,0; 50,0-125,0	75,0; 75,0-100,0	100,0*#; 75,0-100,0
T, хв	10,0; 5,0-15,0	11,0; 10,0-25,0	15,0; 13,0-18,0	18,5*#; 13,3-20,0
ΔПД/А, ум. од.	2,2; 1,4-5,1	2,1; 1,1-2,8	1,9; 1,5-2,8	1,3*#; 0,9-2,1
Примітки: W – порогова потужність, T – час педалювання, ΔПД/А – показник економічності виконаної роботи (відношення різниці подвійних добутоків на висоті навантаження та у вихідному стані до виконаної роботи); * – $p < 0,05$ між 1-м та 2-м дослідженнями, # – $p < 0,05$ між 1-ю та 2-ю групами.				

Результати та їх обговорення

Пацієнти першої та другої груп, що взяли участь у дослідженні, не відрізнялися за віком ($52,4 \pm 1,5$ та $53,7 \pm 2,3$ років). У всіх розвинувся первинний Q-ІМ. Локалізацію ІМ у передньо-перегородково-верхівково-боковій області лівого шлуночка зареєстровано у 18 (72%) пацієнтів, задньо-нижній і боковій – у 7 (28%) в першій групі та у 13 (52%) і 12 (48%) – у другій відповідно. Гіпертонічна хвороба передувала розвитку ІМ у 15 (60%) пацієнтів першої групи та у 17 (68%) – другої, цукровий діабет 2-го типу – у 6 (24%) першої групи та у 5 (20%) – другої. Перебіг ІМ ускладнився явищами серцевої недостатності (СН) ІІА стадії у 7 (28%) хворих у кожній групі, в інших були клінічні ознаки СН І стадії. Пацієнти обох груп не різнилися за часом від початку розвитку ІМ до встановлення стенту та кількістю гемодинамічно значущих стенозів коронарних артерій. За даними коронарографії, односудинне ураження візуалізоване у 7 (28%) пацієнтів першої та у 10 (40%) – другої групи, двосудинне – у 14 (56%) та 12 (48%) відповідно, багатосудинне – у 4 (16%) та 3 (12%) відповідно. В гострий період ІМ повної реваскуляризації досягнуто у 8 (32%) осіб у кожній групі. За період спостереження ускладнень клінічного перебігу не спостерігали. Разом із тим увагу звертає розвиток гіпотензії у 7 (28%) хворих другої групи при сублінгвальному призначенні Адвокарду. При детальному аналізі клінічного перебігу захворювання встановлено, що всі пацієнти із даним побічним ефектом мали односудинне ураження та, відповідно, повну реваскуляризацію. Лікування було продовжене в попередній дозі, але сублінгвальний спосіб прийому препарату замінили на пероральний. Водночас у більшості пацієнтів другої групи при неповній реваскуляризації спостерігалася гарна переносимість препарату, що не потребувало корекції способу призначення та доз при зникненні приступів стенокардії до кінця лікування. Гемодинамічні показники пацієнтів обох груп у динаміці наведені у таблиці 1. Під час аналізу сегментарної скоротливості міокарда встановлено, що при першому дослідженні у першій групі зони гіпокінезу були візуалізовані у 12 (48,0%) пацієнтів, дискінезу – у 13 (52,0%), через чотири тижні ці показники склали 15 (60,0%) та 10 (40,0%) відповідно (табл. 2). У другій групі порушення регіонарної скоротливості виявлені при першому дослідженні відповідно: зони гіпокінезу в 13 (52,0%) хворих, дискінезу – у 12 (48,0%); до кінця дослідження зони гіпокінезу були візуалізовані у 17 (68,0%) пацієнтів, дискінезу – у 8 (32,0%). Таким чином, через чотири тижні в першій групі кількість пацієнтів із зонами дискінезу зменшилася на 12%, а у другій – на 16%. Пацієнти обох груп адекватно збільшували рухову активність та до моменту виписки зі стаціонара успішно пройшли дистанцію 1000 м. Перед випискою хворим було проведено дозоване фізичне навантаження на велоергометрі, а через чотири тижні – усім виконано ВЕМ, що свідчить про ефективність лікування в обох групах (табл. 3).

Висновки

Отримані результати підтверджують дані сучасних рандомізованих клінічних випробувань, що проводяться в еру доказової медицини (нові дані – *non-inferiority*), не виключення і наше дослідження:

1. Пацієнти другої групи, що отримували препарат Адвокард як доповнення до стандартної терапії, продемонстрували показники не гірші, ніж у групі співставлення.
2. У другій групі частіше вдавалося досягти зменшення зон порушень сегментарної скоротливості та приросту толерантності до фізичного навантаження через чотири тижні.
3. Переваги комплексної терапії з Адвокардом особливо помітні в більш тяжких пацієнтів, у яких після ургентних втручань реваскуляризація залишалась неповною.
4. Отримані результати дають підстави рекомендувати призначення Адвокарду пацієнтам з ІМ у ранній постінфарктний період на час, що передуює повній реваскуляризації.

Література

1. Ватутин Н.Т., Колесников В.С. Влияние препарата Адвокард на течение острого коронарного синдрома с элевацией сегмента ST // Ліки України. – 2013. – № 9. – С. 24-26.
2. Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Беспалова И.Д., Калюжина Е.В. К вопросу об ишемической дисфункции миокарда // Бюллетень сибирской медицины. – 2014. – Т. 13, № 6. – С. 57-71.
3. Карпова Э.С., Котельникова Е.В., Лямина Н.П. Ишемическое прекодиционирование и его кардиопротективный эффект в программах кардиореабилитации больных с ишемической болезнью сердца после чрескожных коронарных вмешательств // Российский кардиологический журнал. – 2012. – № 4. – С. 96.
4. Корост Я.В. Гипергомоцистеинемия: маркер дефициту вітамінів групи В і незалежний фактор ризику розвитку серцево-судинних захворювань // Ліки України. – 2018. – № 1. – С. 217.
5. Косарев В.В., Бабанов С.А. Современные подходы к антиангинальной терапии при ишемической болезни сердца: в фокусе сидномимины // Русский мед. журнал. – 2011. – № 14. – С. 895-901.
6. Шурыгин М.Г., Шурыгин И.А., Дремина Н.Н., Каня О.В. Прекодиционирование как защита от ишемического повреждения миокарда // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2013. – № 2 (90). – Ч. 2.
7. Лямина Н.П., Карпова Э.С., Котельникова Е.В., Бизяева Е.А. Прекодиционирование на этапах инвазивного и восстановительного лечения больных ишемической болезнью сердца // Клин. мед. – 2015. – № 93 (3). – С. 14-20.
8. Малиновская И.Э. Нереализованные возможности вторичной профилактики у пациентов, перенесших инфаркт миокарда // Кардиология: от науки к практике. – 2017. – № 2 (26). – С. 53-69.
9. Сковорцов Ю.И., Королькова А.С. Гомоцистеин как фактор риска развития ИБС (обзор) // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. – Т. 7, № 3. – С. 619-624.
10. Lavi S., Lavi R. Conditioning of the heart: From pharmacological interventions to local and remote protection. Possible implications for clinical practice // Int J Cardiol. – 2010. – Vol. 146. – P. 311-318.
11. Candilio L., Malik A., Ariti C. et al. Effect of remote ischaemic preconditioning on clinical outcomes in patients undergoing cardiac bypass surgery: a randomised controlled clinical trial // Heart. – 2015. – Vol. 101. – P. 185-192.
12. Fräsdorf J., Huhn R., Niersmann C., Weber N. Morphine induces preconditioning via activation of mitochondria // Can J Anaesth. – 2010. – Vol. 57 (8). – P. 767-773.
13. Heusch G., Libby P., Gersh B., Yellon D., Bohm M., Lopaschuk G., Opie L. Cardiovascular remodelling in coronary artery disease and heart failure // Lancet. – 2014. – Vol. 383, № 9932. – P. 1933-1943.
14. Marongiu E., Crisafulli A. Cardioprotection acquired through exercise: the role of ischemic preconditioning // Curr Cardiol Rev. – 2014. – Vol. 10, № 4. – P. 336-348.
15. Sadigh B., Quintana M., Sylvén C., Berglund M. The ischemic preconditioning effect of adenosine in patients with ischemic heart disease // Cardiovasc Ultrasound. – 2010. – Vol. 7. – P. 52.
16. Sanada S., Komuro I., Kitakaze M. Pathophysiology of myocardial reperfusion injury: preconditioning, postconditioning, and translational aspects of protective measures // Am J Physiol Heart Circ Physiol. – 2011. – Vol. 301, № 5. – P. H1723-H1741.
17. Simkhovich B., Przyklenk K., Kloner R. Role of protein kinase C in ischemic “conditioning”: from first evidence to current perspectives // J Cardiovasc Pharmacol Ther. – 2013. – Vol. 18. – P. 525-532.
18. Wei H., Vander Heide R.S. Ischemic preconditioning and heat shock activate Akt via a focal adhesion kinase-mediated pathway in Langendorff-perfused adult rat hearts // Am J Physiol Heart Circ Physiol. – 2010. – Vol. 298. – P. 152-157.