

Н.Т. Ватутин<sup>1,2</sup>, А.Н. Шевелёк\*<sup>1,2</sup>, В.С. Колесников<sup>2</sup>

<sup>1</sup>— Донецкий национальный медицинский университет им.М.Горького, Донецк, Украина

<sup>2</sup>— Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака, Донецк, Украина

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ПРЕ- И ПОСТКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ АДЕНОЗИНА В ПРОФИЛАКТИКЕ РЕПЕРФУЗИОННОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST

N.T. Vatutin<sup>1,2</sup>, A.N. Shevelok\*<sup>1,2</sup>, V.S. Kolesnikov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>— M. Gorky Donetsk national medical university, Donetsk, Ukraine

<sup>2</sup>— Institute of urgent and recovery surgery named after V.K. Gusak, Donetsk, Ukraine

## THE EFFECTIVENESS OF PRECONDITIONING AND POSTCONDITIONING WITH ADENOSINE IN PREVENTION OF REPERFUSION DAMAGE IN PATIENTS WITH ST-SEGMENT ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION

### Резюме

Целью исследования стала оценка эффективности фармакологического пре- и посткондиционирования с применением аденозина в профилактике реперфузионного повреждения миокарда у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. **Материал и методы.** Было проведено проспективное исследование с участием 166 пациентов, госпитализированных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и подлежащих urgentному чрескожному коронарному вмешательству. Больные были распределены на 2 группы: первую составили 84 больных, которым вмешательство было проведено на фоне стандартной медикаментозной терапии; во вторую вошли 82 пациента, которым перед выполнением процедуры с целью инициации процесса фармакологического прекодиционирования назначался аденозинсодержащий препарат Адвокард® сублингвально по схеме. У всех больных оценивали эффективность реперфузии, наличие и тяжесть реперфузионных аритмий, уровень тропонина Т крови. **Результаты.** По результатам ЧКВ непосредственный ангиографический успех был достигнут у 88,1% больных в 1-й группе и у 92,7% лиц — во 2-й, при этом различия не достигли статистической значимости ( $p > 0,05$ ). Частота реперфузионных аритмий была достоверно ниже во 2-й группе (78%) по сравнению с 1-й (92,9%) ( $p = 0,013$ ). Применение аденозина ассоциировалось с уменьшением риска развития жизнеопасных реперфузионных аритмий на 25,4% ( $p < 0,01$ ). В первые сутки после ЧКВ его уровень тропонина Т существенно снизился в обеих группах, более значимо — во 2-й ( $p < 0,05$ ). Использование аденозина приводило к снижению риска развития реперфузионного повреждения миокарда на 8,3% (95% доверительный интервал 1,2-16,5%,  $p < 0,05$ ). **Выводы.** Применение аденозина в периоперационном периоде чрескожного коронарного вмешательства у пациентов острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ассоциируется с уменьшением риска развития реперфузионного повреждения миокарда, однако не оказывает существенного влияния на эффективность реперфузии.

**Ключевые слова:** острый инфаркт миокарда, фармакологическое прекодиционирование, аденозин, реперфузионное повреждение

**Для цитирования:** Ватутин Н.Т., Шевелёк А.Н., Колесников В.С. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ПРЕ- И ПОСТКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ АДЕНОЗИНА В ПРОФИЛАКТИКЕ РЕПЕРФУЗИОННОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST. Архивъ внутренней медицины. 2018; 8(1): 29-35. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-1-29-35

## Abstract

**The study aimed** to evaluate the effectiveness of pharmacological preconditioning and postconditioning with sublingual adenosine in prevention of reperfusion damage in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. **Material and methods.** In prospective trial 166 patients with STEMI were randomized to sublingual adenosine prior and after percutaneous coronary intervention (n=82) or standard therapy (n=84). Reperfusion arrhythmia, blood level of troponin T and effectiveness of reperfusion was assessed. **Results.** According to PCI results angiographic success was achieved in 88.1% patients of adenosine group and 92.7% patients of standard therapy group ( $p > 0.05$ ). The reperfusion arrhythmias rate was significantly low in adenosine group (78%) compared to control (92.9%,  $p = 0.013$ ). The use of adenosine was associated with 25.4% risk reduction in life-threatening reperfusion arrhythmias ( $p < 0.01$ ). During 24 h after PCI troponin T level decreased in both groups more significantly in adenosine ( $p < 0.05$ ). The use of adenosine was associated with 8.3% risk reduction in myocardial reperfusion damage ( $p < 0.05$ ). **Conclusions.** The pharmacological preconditioning and postconditioning with sublingual adenosine in the perioperative period of PCI in patients with STEMI is useful to prevent myocardial reperfusion damage but does not affect the efficiency of reperfusion.

**Key words:** acute myocardial infarction, pharmacological preconditioning, adenosine, reperfusion injury

**For citation:** Vatutin N.T., Shevelok A.N., Kolesnikov V.S. THE EFFECTIVENESS OF PRECONDITIONING AND POSTCONDITIONING WITH ADENOSINE IN PREVENTION OF REPERFUSION DAMAGE IN PATIENTS WITH ST-SEGMENT ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION. The Russian Archives of Internal Medicine. 2018; 8(1): 29-35. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-1-29-35

DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-1-29-35

ОИМпСТ — острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЧСС — частота сердечных сокращений

В настоящее время краеугольным камнем ведения больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМпСТ) является ранняя реперфузионная стратегия [1]. Своевременная и успешная реваскуляризация инфаркт-зависимой артерии служит залогом ограничения размеров некроза сердечной мышцы, замедления процессов её ремоделирования и улучшения дальнейшего прогноза [2]. В то же время внезапное возобновление перфузии в ишемизированном участке миокарда может приводить к увеличению масштабов повреждения сердечной мышцы, снижению её сократительной функции и появлению жизнеугрожающих аритмий [3]. В последние годы такие неблагоприятные последствия интракоронарных вмешательств стали обозначать термином «малые повреждения миокарда» [3, 4]. Эти повреждения, как правило, не имеют каких либо специфических клинических признаков и диагностируются при повышении уровня кардиоспецифических ферментов либо возникновении тяжелых реперфузионных нарушений ритма.

Эффективные методы профилактики реперфузионных повреждений миокарда пока не разработаны, а клинические исследования в этой сфере носят единичный характер. Одним из наиболее перспективных направлений в профилактике вышеуказанных осложнений считается фармакологическая защита миокарда с использованием аденозина, в основе которой лежат феномены пре- и посткондиционирования [5]. В некоторых исследованиях внутривенное введение аденозина наряду с проведением тромболитической терапии либо чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) приводило к уменьшению объёма некротизированного миокарда и размера дефекта перфузии у пациентов с острым инфарктом миокарда [6]. Однако, внутривенное применение аденозина лимитировано сложностью дозирования препарата и необходимостью тщательного контро-

ля показателей гемодинамики, а его эффективность ограничена быстрой деградацией препарата в кровеносном русле. Поэтому актуальным является поиск веществ подобных аденозину, но имеющих более благоприятный фармакокинетический профиль.

**Целью данного исследования** стала оценка эффективности фармакологического пре- и посткондиционирования с применением аденозинсодержащего препарата Адвокард® в профилактике реперфузионного повреждения миокарда у больных с ОИМпСТ, подлежащих первичному ЧКВ.

## Материалы и методы

Было проведено проспективное открытое исследование с участием 166 пациентов, госпитализированных в отделение неотложной кардиологии Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака с диагнозом ОИМпСТ. Критериями включения в исследования были:

- 1) возраст старше 18 лет;
- 2) ОИМпСТ 1-го типа длительностью менее 12 ч;
- 3) планируемая urgentная реваскуляризация миокарда посредством ЧКВ;
- 4) подписанное информированное согласие.

ОИМпСТ диагностировали при наличии у больного ангинозного приступа в сочетании со стойким (сохраняющимся не менее 20 мин) подъемом сегмента ST или «новой» блокадой левой ножки пучка Гиса на электрокардиограмме (ЭКГ) и повышением уровня биомаркеров повреждения миокарда. Ишемически значимым считали подъем сегмента ST минимум в двух последовательных отведениях, если при этом его величина на уровне точки J составляла  $\geq 0,2$  мВ у мужчин или  $\geq 0,15$  мВ у женщин для отведений V2-V3 и/или  $\geq 0,1$  мВ для других отведений.

Критериями исключения явились:

- 1) использование тромболитической терапии с целью реваскуляризации миокарда;
- 2) проведение ЧКВ до начала процедур исследования;
- 3) инфаркт миокарда типа 2, 3, 4А, 4Б, 5 согласно Третьему универсальному определению инфаркта миокарда;
- 4) кардиогенный шок;
- 5) неконтролируемая артериальная гипертензия (систолическое артериальное давление  $\geq 160$  мм рт. ст.);
- 6) гемодинамически значимые брадиаритмии (синусовая брадикардия  $< 55$  уд / мин  $> 10$  мин; атриоventрикулярная блокада 2-3 степени)
- 7) постоянная форма фибрилляции предсердий;
- 8) имплантированный электрокардиостимулятор;
- 9) аортокоронарное шунтирование в анамнезе;
- 10) применение аденозинсодержащих препаратов на протяжении последних 30 дней;
- 11) тяжелая бронхиальная астма;
- 12) прием силденафила цитрата;
- 13) тяжелая сопутствующая патология в стадии декомпенсации;
- 14) беременность;
- 15) алкогольная и наркотическая зависимость;
- 16) участие в другом клиническом исследовании в течение предшествующих 30 дней.

Методом конвертов больные были распределены на 2 группы: первую составили 84 больных, которым ЧКВ было проведено на фоне стандартной терапии, без фармакологической защиты миокарда триггерами ишемического пре- и посткондиционирования; во вторую вошли 82 пациента, которым перед выполнением ЧКВ с целью инициации процесса фармакологического пре- и посткондиционирования назначался аденозинсодержащий препарат Адвокард® сублингвально по схеме: 1 таблетка, через 30 мин — 2 таблетки, в последующем — по 1 таблетке 3 раза в сутки с интервалом 8 ч на протяжении 4-х недель. Пациентам обеих групп была назначена стандартная медикаментозная терапия ОИМпСТ (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента,  $\beta$ -адреноблокаторы, статины, антитромботические средства, при необходимости — нитраты, наркотические анальгетики) в соответствии с действующими рекомендациями.

У всех пациентов оценивали эффективность реперфузии, наличие и тяжесть реперфузионных аритмий, динамику уровней тропонина Т крови.

Непосредственный ангиографический успех определялся как полное (TIMI 3) восстановление кровотока в инфаркт-зависимой артерии при отсутствии диссекций и тромбозов. Феномен «no-reflow» определялся как отсутствие достаточной миокардиальной перфузии после реканализации (TIMI  $< 3$ ). Маркером

успешной реперфузии, помимо кровотока по TIMI, также считали положительную динамику сегмента ST на ЭКГ, которая определялась как снижение высоты сегмента ST  $\geq 70\%$  от исходной через 60 мин после вмешательства. ЭКГ отражением феномена «no-reflow» считали отсутствие снижения сегмента ST, соответствующего критериям успешной реперфузии, при удовлетворительном (TIMI 2-3) кровотоке по магистральной инфаркт-зависимой артерии.

Наличие и тип реперфузионных аритмий оценивали с помощью непрерывного ЭКГ-мониторинга в течение 24 ч после ЧКВ на аппарате гемодинамического мониторинга Horizon XVU (Mennen Medical, Израиль). Анализ изменений ритма и проводимости выполняли в соответствии с классификацией Гольдберга и Вита, при этом к жизнеопасным нарушениям относили полную атриоventрикулярную блокаду, пароксизмальную желудочковую тахикардию, фибрилляцию, трепетание и асистолию желудочков.

Уровень тропонина Т в крови определяли дважды: исходно, до ЧКВ, и через 24 ч после вмешательства электрохемилюминесцентным методом с помощью иммунохимического анализатора Cobas 6000 (e 601 модуль) с применением тест-системы TNT-HS Roche Diagnostics (Германия).

Обработку результатов выполняли на персональном компьютере с использованием Microsoft Excel и пакетов прикладных статистических программ «MedStat» и «Statistica 6.0». Для проверки распределения на нормальность применяли критерии  $\chi^2$  и W Шапиро-Уилки. При нормальном распределении количественные признаки были представлены в виде среднее  $\pm$  стандартное отклонение ( $m \pm \sigma$ ), при отличном от нормального — обозначены как медиана и 1-й, 3-й квартили (Me (Q1; Q3)). Для сравнения двух выборок непрерывных переменных, подлежащих нормальному закону распределения, использовали парный и непарный t-критерия Стьюдента, при отличном от нормального — критерий Вилкоксона. Для изучения распределения дискретных признаков в разных группах и сравнения относительных величин применяли стандартный метод анализа таблиц сопряженности с использованием критерия  $\chi^2$ . Снижение абсолютного риска развития события определяли с 95%-м доверительным интервалом (ДИ). Для его расчета использовалось угловое преобразование Фишера. Во всех случаях проверки гипотез различия считались статистически значимыми при величине  $p < 0,05$ .

Исследование было проведено в соответствии с международными стандартами GCP. Протокол исследования и форма информированного согласия для пациентов были одобрены Локальной комиссией по вопросам этики Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака (протокол заседания № 14 от 23.09.2013).

## Результаты и обсуждение

Исходно обе группы больных были сопоставимы по основным клинико-демографическим характеристикам: полу, возрасту, тяжести кардиальной патологии и коморбидным состояниям (таблица 1).

Время от начала ангинозного приступа до госпитализации составило в среднем 4,5 (2; 6) часа в 1-й группе и 5 (2; 7) часов — во 2-й ( $p > 0,05$ ). Время от момента госпитализации до реваскуляризации («дверь-баллон») не превышало 60 мин в обеих группах. Существенных различий по исходной ангиографической характеристике пациентов между группами не было (таблица 2).

По результатам ЧКВ непосредственный ангиографический успех был достигнут у 88,1% больных в 1-й группе и у 92,7% лиц — во 2-й ( $p > 0,05$ ). Фено-

мен no-reflow в исходе ЧКВ был обнаружен у 11,9% больных в 1-й группе и у 7,3% — во 2-й, однако различия частоты не достигли статистической значимости (таблица 3).

Анализ изменений ЭКГ также не выявил значимых различий в частоте случаев быстрой положительной динамики ST между группами (89,3% в 1-й группе против 92,7% во 2-й,  $\chi^2=0,24$ ,  $p=0,623$ ). Таким образом, применение аденозина не показало существенного влияния на эффективность реперфузии у пациентов с ОИМпST, подлежащих первичному ЧКВ.

Одним из маркеров реперфузионного повреждения миокарда являются различные нарушения ритма, возникающие в первые часы после восстановления кровотока в инфаркт-зависимой артерии. Реперфузионные нарушения ритма сердца нередко относят к категории жизнеугрожающих, а порой они

**Таблица 1.** Исходная клиническая характеристика пациентов  
**Table 1.** Patients initial clinical characteristics

Параметр / Characteristic	1-я группа / Group 1 (n=84)	2-я группа / Group 2 (n=82)
Возраст, годы, $m \pm \sigma$ / Age, years, $m \pm \sigma$	54,0 $\pm$ 7,2	52,6 $\pm$ 6,9
Мужской пол, число больных (%) / Males, number of patients (%)	71 (84,5)	68 (82,9)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , $m \pm \sigma$ / BMI, kg/m <sup>2</sup> , $m \pm \sigma$	29,4 $\pm$ 2,8	28,8 $\pm$ 2,4
Курение, число больных (%) / Smoking, the number of patients (%)	52 (61,9)	48 (58,5)
АГ, число больных (%) / Arterial hypertension, number of patients (%)	74 (88,4)	70 (85,4)
Сахарный диабет, число больных (%) / Diabetes mellitus, number of patients (%)	16 (19,0)	13 (15,9)
Нарушение функции почек, число больных (%) / Renal dysfunction, the number of patients (%)	32 (38,4)	40 (48,8)
Дислипидемия, число больных (%) / Dyslipidemia, the number of patients (%)	70 (83,3)	69 (84,1)
Нарушения мозгового кровообращения в анамнезе, число больных (%) / Previous cerebral circulation disorders, number of patients (%)	8 (9,5)	6 (7,3)
ИМ в анамнезе, число больных (%) / Previous MI, the number of patients (%)	15 (17,9)	15 (18,3)
ЧКВ в анамнезе, число больных (%) / Previous PCI, the number of patients (%)	7 (8,3)	8 (9,8)
Прединфарктная стенокардия, число больных (%) / Pre-infarction angina, number of patients (%)	51 (60,7)	43 (52,4)
ФВ ЛЖ, %, Me (Q4; Q3) / LV EF, %, Me (Q4; Q3)	42 (40; 46)	43 (40; 46,5)
Время от начала ангинозного приступа до госпитализации, часы / Time from symptom onset to hospitalization, h, Me (Q4; Q3)	4,5 (2; 6)	5 (2; 7)
Время от момента госпитализации до реваскуляризации («дверь-баллон»), минуты / Time from hospitalization to revascularization («door-balloon»), min, Me (Q4; Q3)	45 (30; 45)	45 (30; 45)
Локализация ИМ, число больных (%) / MI localization, number of patients (%):		
Передний / Anterior	44 (52,4)	46 (56,1)
Нижний / Posterior	38 (45,2)	35 (42,7)
Циркулярный / Circular	2 (2,4)	1 (1,2)
Класс ОЧН по Killip, число больных (%) / Killip class, number of patients (%):		
I	62 (73,8)	57 (69,5)
II	18 (21,4)	20 (24,4)
III	4 (4,8)	5 (6,1)

**Примечание:** АГ — артериальная гипертензия, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, ОЧН — острая сердечная недостаточность, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка. Различия не являются статистически значимыми, все  $p > 0,05$ . **Note:** BMI — body mass index, EF — ejection fraction, LV — left ventricular, MI — myocardial infarction, PCI — percutaneous coronary intervention. All differences are not statistically significant ( $P > 0,05$ ).

бывают и фатальными. В этой связи одной из задач нашего исследования стала оценка влияния аденозина на реперфузионный аритмогенез у изучаемой когорты больных.

Исходно значимых различий по частоте сердечных сокращений (ЧСС) между группами не было. Медиана ЧСС до проведения ЧКВ в 1-й группе составила 80 [62; 106] мин<sup>-1</sup>, во 2-й группе — 78 [68; 110] мин<sup>-1</sup>; после процедуры — 66 [58; 76] мин<sup>-1</sup> и 64 [56; 80] мин<sup>-1</sup> соответственно ( $p > 0,05$ ). Различия были обнаружены по максимальной ЧСС после ЧКВ: этот показатель был достоверно выше в 1-й группе (110 [98; 118] мин<sup>-1</sup>) по сравнению со 2-й (101 [90; 106] мин<sup>-1</sup>,  $p=0,02$ ).

В целом различные нарушения ритма и проводимости до ЧКВ были зарегистрированы у 33 (39,3%) больных 1-й группы и у 28 (34,1%) — 2-й ( $\chi^2=0,28$ ,

$p=0,6$ ). В течение 24 ч после ЧКВ их частота была достоверно выше в 1-й группе (92,9%) по сравнению со 2-й (78%) ( $\chi^2=6,21$ ,  $p=0,013$ ).

При анализе частоты развития прогностически неблагоприятных аритмий было выявлено, что в группе аденозина достоверно реже развивались синусовая тахикардия с ЧСС  $>110$  мин<sup>-1</sup> (51,2% против 71,4%), частая групповая и политопная желудочковая экстрасистолия (39% против 70,2%) и идиовентрикулярный ритм сердца (19,5% против 34,5%, все  $p < 0,05$ ).

Распространенность жизнеопасных аритмий была почти вдвое ниже во 2-й группе (31,7%) по сравнению с 1-й (57,1%) ( $\chi^2=9,86$ ,  $p=0,002$ ). При анализе отдельных типов аритмии было установлено, что у больных, получавших аденозин, реже развивалась пароксизмальная желудочковая тахикардия (34,1% больных,  $p < 0,05$ ), при этом во всех случаях

**Таблица 2.** Исходная ангиографическая характеристика пациентов

**Table 2.** Patients initial angiographic characteristics

Параметр / Characteristic	1-я группа / Group 1 (n=84)	2-я группа / Group 2 (n=82)
Локализация инфаркт-зависимой артерии, число больных (%) / Infarct-related artery, the number of patients (%):		
Ствол ЛКА / Main left coronary artery	1 (1,2)	0
ПМЖВ / Left anterior descending artery	40 (47,7)	43 (52,4)
ОВ / Circumflex artery	5 (5,9)	4 (4,8)
ПКА / Right coronary artery	35 (41,8)	32 (39,0)
Диагональные ветви / Diagonal branche	1 (1,2)	0
Ветви тупого края / Left marginal branche	2 (2,4)	2 (2,4)
Интермедиарная артерия / Intermediary branche	0	1 (1,2)
Характер поражения коронарного русла, число больных (%) / Type of coronary arteries lesions, the number of patients (%):		
Однососудистое / Single-vessel	35 (41,7)	38 (46,3)
Двухсосудистое / Two-vessel	21 (25)	24 (29,3)
Многососудистое / Multivessel	28 (33,3)	20 (24,4)

**Примечание:** ЛКА — левая коронарная артерия, ОВ — огибающая ветвь, ПКА — правая коронарная артерия, ПМЖВ — передняя межжелудочковая ветвь. Различия не являются статистически значимыми, все  $p > 0,05$  / **Note:** all differences are not statistically significant ( $P_s > 0,05$ )

**Таблица 3.** Непосредственные результаты ЧКВ

**Table 3.** PCI results

Параметр / Characteristic	1-я группа / Group 1 (n=84)	2-я группа / Group 2 (n=82)	Различия между группами / Differences between groups
Продолжительность процедуры ЧКВ, мин, Ме (Q1; Q3) / PCI duration, min, Me (Q1; Q3)	60 (50; 70)	60 (50; 75)	$p=0,978$
Стенты с антипролиферативным покрытием, число больных (%) / Drug-eluting stents, number of patients (%):	12 (14,3)	9 (11)	$\chi^2=0,17$ , $p=0,684$
Стенты без антипролиферативного покрытия, число больных (%) / Non drug-eluting stents, number of patients (%):	72 (85,7)	73 (89)	$\chi^2=0,17$ , $p=0,684$
Непосредственный ангиографический успех, число больных (%) / Immediate angiographic success, number of patients (%):	74 (88,1)	76 (92,7)	$\chi^2=0,55$ , $p=0,461$
Феномен «no-reflow», число больных (%) / Phenomenon «no-reflow», number of patients (%):	10 (11,9)	6 (7,3)	$\chi^2=0,55$ , $p=0,461$

**Note:** PCI — percutaneous coronary intervention

**Таблица 4.** Динамика уровня тропонина Т до и после выполнения ЧКВ, пг/мл, Ме (Q1; Q3)  
**Table 4.** Troponin T level before and after PCI, pg / ml, Me (Q1; Q3)

Параметр / Characteristic	1-я группа / Group 1 (n=84)	2-я группа / Group 2 (n=82)	Различия между группами / Differences between groups
Исходно / Before PCI	684 (528; 896)	698 (516; 921)	$p=0,96$
После ЧКВ / After PCI	264 (128; 356)	168 (105; 286)	$p<0,001$

**Note:** PCI — percutaneous coronary intervention

она была мономорфной и носила неустойчивый характер. В группе сравнения эпизоды желудочковой тахикардии были зарегистрированы у 51 (60,7%) пациента, у двух из них (2,4%) развилась желудочковая тахикардия по типу «пируэт», которая перешла в фибрилляцию желудочков. Фибрилляция желудочков в первые сутки после ЧКВ в группе аденозина не регистрировалась в отличие от контрольной группы, где она развилась у двух больных, однако эти различия не достигли статистической значимости. Эпизодов асистолии не было ни в одной из групп.

Таким образом, применение аденозина ассоциировалось с уменьшением частоты развития жизнеопасных реперфузионных аритмий на 25,4% (95% ДИ 10,3-39,0%,  $p < 0,05$ ), при этом в случае развития эпизодов желудочковой тахикардии она протекала по типу мономорфной аритмии и носила неустойчивый характер.

Нами была проведена сравнительная оценка динамики уровней биомаркера некроза миокарда тропонина Т до и после ЧКВ в двух группах. Исходно концентрация тропонина Т в крови значимо не отличалась между группами. Через сутки после ЧКВ его уровень существенно снизился в обеих группах, причем более значимо — во 2-й (таблица 4).

У 4 (4,8%) больных 1-й группы и у 1 (1,2%) пациента 2-й ( $\chi^2=0,78$ ,  $p=0,379$ ) отмечалось нарастание титра тропонина Т более чем на 20% от исходного, что в сочетании с феноменом замедленного контрастирования инфаркт-зависимой артерии и отсутствием положительной ЭКГ-динамики у этих больных соответствовало критериям диагноза инфаркта миокарда 4а типа (связанного с ЧКВ). У 8 (9,5%) пациентов 1-й группы и 1 (1,2%) — 2-й ( $\chi^2=4,08$ ,  $p=0,043$ ) через 24 ч после ЧКВ не наблюдалось значимого снижения уровня тропонина Т по сравнению с исходным. Однако в связи с отсутствием других клинических, электрокардио- и ангиографических признаков сохраняющейся либо нарастающей ишемии миокарда, эта находка была расценена как маркер малого повреждения миокарда, вызванного реперфузией.

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о наличии у аденозинсодержащего препарата Адвокард® инфаркт-лимитирующих свойств: его применение в качестве индуктора пре- и посткондиционирования ассоциируется с бо-

лее выраженной положительной динамикой уровня тропонина Т после ЧКВ и снижением риска развития реперфузионного повреждения миокарда на 8,3% (95% ДИ 1,2-16,5%,  $p < 0,05$ ).

Полученные результаты могут быть обусловлены повышением устойчивости миокарда к условиям острой аноксии в результате запуска процессов фармакологического пре- и посткондиционирования, инициированных аденозином. Известно, что в условиях острой ишемии и реперфузии активируется выработка эндогенного аденозина [7]. В настоящее время на поверхности кардиомиоцитов обнаружены четыре типа рецепторов к аденозину: A1, A2A, A2B и A3. В экспериментальных исследованиях было показано, что активация всех четырех типов рецепторов сопровождается ограничением зоны некроза и улучшением восстановления функций миокарда после острой ишемии [8].

Положительное воздействие аденозина на реперфузионный аритмогенез, по-видимому, обусловлено повышением электрической стабильности миокарда вследствие инициации процессов эндогенной кардиопротекции. Стимуляция специфических аденозиновых рецепторов на поверхности кардиомиоцитов с помощью препарата приводит к активации многочисленных звеньев ферментативного каскада, направленного на реализацию защитных механизмов. К наиболее известным конечным точкам аденозинопосредованной кардиопротекции относятся открытие АТФ-зависимых митохондриальных калиевых каналов и закрытие специфических ионных каналов внутренней мембраны митохондрий. Следствием указанных процессов является сохранение резервов АТФ, предотвращение повреждения мембран кардиомиоцитов активными формами кислорода, снижение внутриклеточной перегрузки кальцием, стимуляция синтеза оксида азота и уменьшение эндотелиальной дисфункции, что в конечном итоге способствует улучшению электрофизиологических свойств кардиомиоцитов и профилактике реперфузионных аритмий [9].

## Выводы

1. Применение аденозинсодержащего препарата Адвокард® в качестве триггера ишемического пре- и посткондиционирования в периоперационном периоде ЧКВ у пациентов с ОИМпST ассоциируется

с достоверным ( $p < 0,05$ ) снижением риска развития реперфузионного повреждения миокарда на 8,3% (95% ДИ 1,2-16,5%) и уменьшением частоты возникновения жизнеопасных реперфузионных аритмий на 25,4% (95% ДИ 10,3-39,0%).

2. Использование фармакологического прекодиционирования с применением Адвокарда® в периоперационном периоде первичного ЧКВ не оказывает существенного влияния на эффективность реперфузии и частоту возникновения феномена «no-reflow».

### Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

### Список литературы / References

1. Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда 2014. Российский кардиологический журнал. 2015; 2 (118): 1-81. Recommendations ESC/EACTS for myocardial revascularization 2014. Russian Cardiology Journal. 2015; 2 (118): 1-81. [In Russian].
2. Руда М.Я., Аверков О.В., Голицын С. П и др. Диагностика и лечение больных с острым инфарктом миокарда с подъемом ST электрокардиограммы: Клинические рекомендации. Кардиологический вестник. 2014; 4: 1-58. Ruda M.Ya., Avercov O.V., Golitsyn S.P. et al. Diagnosis and treatment of patients with acute myocardial infarction with ST elevation of the electrocardiogram: Clinical recommendations. Kardiologicheskii vestnik. 2014; 4: 1-58. [In Russian].
3. Ватутин Н.Т., Калинкина Н.В., Ещенко Е.В., Кравченко И.Н. Реперфузионное повреждение миокарда. Кардиохирургия и интервенционная кардиология. 2013; 1: 15-22. Vatutin N.T., Kalinkina N.V., Eshchenko E.V. et al. Reperfusion injury of the myocardium. Cardiosurgery and interventional cardiology. 2013; 1: 15-22. [In Russian].
4. Ferrari R., Balla C., Malagù M. et al. Reperfusion Damage: A Story of Success, Failure, and Hope. Circulation. 2017; 81 (2): 131-141.
5. Wu Y.J., Fang L.H., Du G.H. Advance in the study of myocardial ischemic preconditioning and postconditioning and the clinical applications. Yao Xue Xue Bao. 2013; 48 (7): 965-70.
6. Bulluck H., Sirker A., Loke Y.K. et al. Clinical benefit of adenosine as an adjunct to reperfusion in ST-elevation myocardial infarction patients: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. Int. J. Cardiol. 2016; 202: 228-37.
7. Shao Q., Casin K.M., Mackowski N. et al. Adenosine A1 receptor activation increases myocardial protein S-nitrosothiols and elicits protection from ischemia-reperfusion injury in male and female hearts. PLoS One. 2017; 12(5): e0177315.
8. Ватутин Н.Т., Калинкина Н.В., Колесников В.С., Шевелёк А.Н. Феномен прекодиционирования. Сердце. 2013; 4: 199-205. Vatutin N. T., Kalinkina N. V., Kolesnikov V. S et al. Phenomenon of preconditioning. Heart. 2013; 4: 199-205. [In Russian].
9. Araszkievicz A. Postconditioning might reduce the occurrence of early ventricular arrhythmias in high risk stemi patients. Cardiostim 2014. — June 18-21 Nice-France. — Friday June 20, 2014 Session 216.

A

Статья получена/Article received 04.11.2017 г.  
Принята к публикации/ Adopted for publication  
15.12.2017 г.

## ИШЕМИЧЕСКОЕ ПРЕКОДИЦИОНИРОВАНИЕ ПО СРАВНЕНИЮ С ПРИМЕНЕНИЕМ АДЕНОЗИНА ИЛИ ПРОСТАГЛАНДИНА E1 В КАЧЕСТВЕ ЗАЩИТЫ КЛЕТОК ПЕЧЕНИ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ/РЕПЕРФУЗИОННОМ ПОВРЕЖДЕНИИ

[Radojkovic M., Stojanovic M., Stanojevic G., Radojkovic D., Gligorijevic J., Ilic I., Stojanovic N. Ischemic preconditioning vs adenosine vs prostaglandin E1 for protection against liver ischemia/reperfusion injury. Braz. J. Med. Biol. Res. 2017 Jul 20; 50(8): e6185. doi: 10.1590/1414-431X20176185]

Ишемическое/реперфузионное повреждение до сих пор остается одной из самых значимых причин осложнений и летальных исходов у пациентов, перенёсших трансплантацию печени. С целью минимизации ишемического/реперфузионного повреждения в настоящее время исследовано огромное количество различных хирургических и фармакологических методов. Целью исследования явилось сравнение ишемического прекодиционирования по сравнению с применением аденозина или простагландина E1 на экспериментальной модели ишемического/реперфузионного повреждения печени. Исследование было проведено на животных — шиншиллах. 10 особей были подвергнуты ишемическому прекодиционированию: 3 минутный период окклюзии, затем 5 минутный период реперфузии, с последующим 45 минутным маневром Прингла<sup>1</sup>. 10 особей получили внутривенную инъекцию аденозина, с последующим 45 минутным маневром Прингла. 10 особей получили внутривенную инъекцию простагландина E1, с последующим 45 минутным маневром Прингла. 10 особей контрольной группы подверглись 45 минутной ишемии печени без применения какого-либо метода прекодиционирования. Во второй послеоперационный день был произведен забор анализов крови и проведена оценка биохимических показателей. Также были взяты образцы печени для проведения гистологического анализа. По результатам биохимического и гистологического исследований было продемонстрировано, что ишемическое прекодиционирование позволяет в значительно большей степени снизить выраженность повреждения клеток печени, чем фармакологические методы. Вероятно это связано с тем, что ишемическое прекодиционирование запускает различные адаптивные и противовоспалительные механизмы, тогда как фармакологические препараты воздействуют лишь на отдельные ключевые моменты ишемического/реперфузионного повреждения.

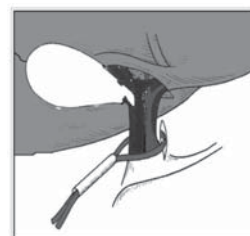


Рисунок 1. Прием Прингла: наложение турникета на гепатодуоденальную связку (Применение приема Прингла в хирургическом лечении пациентов с очаговыми заболеваниями печени. Журнал Практическая медицина. 2013; 2(67):74-77)

<sup>1</sup> Прингл-маневр — прекращение кровотока по гепато-дуоденальной связке за счет ее пережатия.