

Петренко И.В., Урванцева И.А., Улитин А.О., Петренко О.А.

Влияние интракоронарного введения аденозина на систолическую функцию миокарда у больных хроническими окклюзиями коронарных артерий и ишемической дисфункцией левого желудочка

Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии», г. Сургут

Petrenko I.V., Urvantzeva I.A., Ulinin A.O., Petrenko O.A.

Evaluation of left ventricular function one years after percutaneous recanalization of chronic total coronary occlusions in patients with ischemic left ventricular dysfunction pretreatment with of adenosine

Резюме

В исследовании определено влияние триггера ишемического preconditionирования (ИП) аденозина на развитие ассоциированного с чрескожными коронарными вмешательствами инфаркта миокарда, систолическую функцию миокарда левого желудочка (ЛЖ) у больных с ишемической дисфункцией левого желудочка, в сравнении с пациентами с сохраненной функцией ЛЖ при проведении операций реканализации хронических окклюзий коронарных артерий (ХОКА). Оценили динамику ФВЛЖ, КДОЛЖ и КДОЛЖ, месяц и 12 месяцев после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). Тропонин I (TnI) и определяли за 1 час до операции, через 18-24 часов и на 5-е сутки после операции. Больные были разделены на 4 группы. Пациенты без ишемической дисфункции ЛЖ (n=45) с интракоронарным введением плацебо (I группа). Больные без ишемической дисфункции ЛЖ (n=51) с введением 10 мг аденозина интракоронарно во время ЧКВ (II группа). Пациенты с ФВЛЖ <45%. (n=36), которым интракоронарно вводили аденозин во время ЧКВ (III группа). Пациенты с ишемической дисфункцией ЛЖ и ФВЛЖ <45%. (IV группа) с интракоронарным введением плацебо (n=43). Установлено, что интракоронарное введение триггера ИП аденозина – эффективный и безопасный метод улучшения систолической и сократительной функции ЛЖ при ЧКВ у больных с ХОКА с сахарным диабетом 2 типа.

Ключевые слова: Аденозин, ишемическая дисфункция миокарда левого желудочка, ишемическое preconditionирование, инфаркт миокарда, ассоциированный с ЧКВ, систолическая функция миокарда, хроническая окклюзия коронарных артерий

Summary

Pretreatment with 10 mg of adenosine decreases the incidence of myonecrosis after of recanalization of chronic total occlusions and promote improvement global left ventricular function in patients with ischemic left ventricular dysfunction comparing with that without pretreatment after stenting of CTO month, 12 months .

Key Words: adenosine, ischemic left ventricular dysfunction, global left ventricular function, myocardial infarction, coronary intervention, chronic total occlusion coronary arteries

Введение

Ишемическая дисфункция левого желудочка (ИД ЛЖ) является главным предиктором неблагоприятного прогноза у больных с ИБС. Современные методы медикаментозной терапии, в настоящее время, не могут обеспечить существенного улучшения жизненного прогноза у больных с ишемической кардиопатией и значительным уменьшением систолической функцией ЛЖ [1,2,3]. В мире и Российской Федерации происходит значитель-

ное увеличение количества оперативных вмешательств (аортокоронарного шунтирования и чрескожных коронарных вмешательств) у пациентов с ИБС, в том числе со сниженной систолической функцией ЛЖ. Реваскуляризация миокарда (АКШ и ЧКВ) приводит к значительному улучшению прогноза пациентов с ишемической дисфункцией ЛЖ, однако и сопровождается большим количеством осложнений [4,5,6]. С самого первого применения реканализации хронических окклюзий коронар-

ных артерий (ХОКА) с последующим стентированием, как метода оперативной коррекции у больных с ишемической дисфункцией, специалисты отмечают проблемы, связанные как с оперативным вмешательством, так и возникающие в отдаленном периоде. В частности, чаще развиваются такие осложнения, как инфаркт миокарда, смерть, инсульты, повторные реваскуляризации [7,8.]. В настоящее время доказано, что ассоциированный с ЧКВ инфаркт миокарда (ИМ), даже без развернутой клинической картины, сопровождается достоверным увеличением летального исхода, инфаркта миокарда и повторных операций [10,11]. Существуют типы оперативных вмешательств, при которых развитие ишемии или даже некроза миокарда очень вероятно. К таким вариантам ЧКВ относятся и реканализация со стентированием ХОКА у больных с ишемической дисфункцией левого желудочка [1]. Снижение частоты развития ассоциированного с ЧКВ ИМ возможно при применении триггеров ишемического прекодиционирования (ИП) и в частности, аденозина, которые способны уменьшить степень повреждения миокарда в результате ишемии и реперфузии [1.].

Цель исследования: изучить влияние снижения частоты ассоциированного с ЧКВ ИМ после интракоронарного введения триггера ИП аденозина на динамику систолической функции миокарда левого желудочка у больных с ишемической дисфункцией левого желудочка после реканализации и стентирования хронических окклюзий коронарных артерий при отдаленном периоде наблюдения в течение 12 месяцев.

Материалы и методы

В исследование включено 175 больных с хроническими окклюзиями коронарных артерий. Критериями включения стали: сердечная недостаточность с фракцией выброса (ФВ) менее 45%, документированные на коронарограмме ХОКА длительностью более 3-х месяцев, стабильная стенокардия напряжения III ФК, верифицированная проведением нагрузочных проб, возраст моложе 60 лет, Критерии исключения: сахарный диабет, ФВЛЖ >45%, возраст старше 60 лет, стабильная стенокардия напряжения I и II ФК, острый коронарный синдром, сопутствующие онкологические и гематологические заболевания, почечная, печеночная, дыхательная недостаточность. Больные были разделены на 4 группы. Пациенты без ишемической дисфункции ЛЖ (n=45) с интракоронарным введением плацебо (I группа). Больные без ишемической дисфункции ЛЖ (n=51) с введением 10 мг аденозина интракоронарно во время ЧКВ (II группа). Пациенты с ФВЛЖ <45%. (n=36), которым интракоронарно вводили аденозин во время ЧКВ (III группа). Пациенты с ишемической дисфункцией ЛЖ и ФВЛЖ <45%. (IV группа) с интракоронарным введением плацебо (n=43). Все больные после поступления в отделение стандартно в течение суток перед оперативной коррекцией принимали метопролол (Беталок ЗОК, Астра Зенека, Швеция) 100 мг/сутки и фелодипин (Плендил, Астра Зенека, Швеция) 20 мг в сутки. Клопидогрел (Плавикс Санofi – Авестис, Франция) в нагрузочной дозе 300 мг, назначался непо-

средственно перед проведением ЧКВ, после имплантации стента клопидогрел в суточной дозе 75 мг принимался до 12 месяцев совместно с аспирином 100 мг/сутки. Тропонин I (TnI) и МВ-КФК определяли за 1 час до операции, через 18-24 часов и на 5-е сутки после операции. Согласно критериям ESC/ACCF/ANA/WHF (2007) инфаркт миокарда, ассоциированный с ЧКВ (тип 4a) был диагностирован при уровне тропонинов более чем в 3 раза превышающим 99th перцентиль [12]. Ультразвуковое исследование сердца проводили на аппарате "Phillips" "IE33" (Голландия-ФРГ) датчиком 4V2c 2-4 МГц с регистрацией результатов на магнитооптических дисках. При обследовании использовали стандартную одномерную и мульти-сканерную двухмерную эхокардиографию (ЭхоКГ). Также применяли импульсно-волновой, постоянно-волновой и цветной доплеровские режимы. Программа следовала стандартной методике, рекомендованной Ассоциацией американских кардиологов (1987). При исследовании оценивали: клапанный аппарат сердца, размеры стенок и полостей различных камер сердца в систолу и диастолу, локальную сократимость миокарда, фракцию выброса ЛЖ (ФВЛЖ) с использованием модифицированного метода Симпсона. Динамику ФВЛЖ, КСОЛЖ, КДОЛЖ, оценивали через месяц и 12 месяцев после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). Оценку нарушенной локальной сократимости стенок ЛЖ производили в соответствии с 16-сегментной моделью, принятой Американской ассоциацией по эхокардиографии. Каждый сегмент оценивали по 4-балльной шкале: 1-нормокинезия, 2-гипокинезия, 3-акинезия, 4-дискинезия. Индекс нарушения локальной сократимости (ИНЛС) рассчитывали, как отношение суммы баллов для каждого сегмента к числу анализируемых сегментов. Сегменты, недостаточно четко визуализированные, не учитывали. ИНЛС измеряли через месяц, 12 месяцев после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). Исследование проводилось в соответствии с принципами доказательной медицины (С. Гланц, 1999; О.Ю. Реброва, 2002). Статистическая обработка материала осуществлялась параметрическими и непараметрическими методами медико-биологической статистики после проверки типа распределения данных с помощью критерия Шапиро-Уилка с использованием программного пакета электронных таблиц Microsoft EXCEL, статистические расчеты с применением пакета программ «Stasticica 7.0» и «Biostat». Для определения статистической значимости различий данных при их распределении, не соответствующем нормальному, использовали ранговый анализ Манна-Уитни (U), при анализе таблиц сопряженности – критерий χ^2 Пирсона, при нормальном распределении данных – t-критерий Стьюдента. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез был принят равным 0,05.

Результаты и обсуждение

После интракоронарного применения аденозина при ЧКВ отмечено достоверное снижение частоты развития ассоциированного с ЧКВ (4a типа по определению 2007 г.) ИМ в группах больных, где для защиты миокарда

вводили аденозин. В I группе ассоциированный с ЧКВ ИМ развился в 17,8% случаев (8 пациентов), $p < 0,039$. В IV группе постоперационный ИМ выявлен у 11 больных, которым проведена реканализация окклюзии и стентирование, т.е. в 25,6% случаев ($p < 0,033$). Интракоронарное применение аденозина позволило достоверно уменьшить частоту развития ассоциированного с ЧКВ ИМ. Во II группе ИМ снизился практически в 9,5 раз и составил 1,96% случаев. В III группе при интракоронарном введении, также произошло отчетливое снижение ассоциированного с ЧКВ ИМ в 9,2 раза, что составило 2,77%.

Результаты исследования выявили отчетливое улучшение систолической и сократительной функции миокарда после проведения реканализации и стентирования ХОКА (табл.1). Особенно четко указанная тенденция проявлялась в таком интегративном параметре функции ЛЖ, как ФВЛЖ. Через сутки после ЧКВ отмечалось достоверное увеличение ФВЛЖ во всех группах пациентов с ХОКА, которым были проведены ЧКВ. Следует отметить, что во всех четырех группах пациентов с ХОКА после ЧКВ наблюдалось достоверное увеличение ФВЛЖ через месяц и через 12 месяцев после оперативного лечения, сопровождающееся отчетливой тенденцией к снижению КДОЛЖ и статистически достоверной динамикой параметров КСОЛЖ. В группах пациентов, которым

вводили интракоронарно во время ЧКВ аденозин, показатели ФВЛЖ и КСОЛЖ. увеличились в статистически достоверно большей степени. Особенно выраженная тенденция к улучшению систолической функции миокарда ЛЖ было отмечено именно в группе пациентов с ишемической дисфункцией ЛЖ, которым проводилось интракоронарное введение аденозина перед основным этапом операции: ФВ повысилась через месяц после ЧКВ на 24,9%, КСО понизилась на 16,4%, КДО уменьшилось на 5,7%. При наблюдении за пациентами в течение 12 месяцев отмечена незначительная тенденция к постепенному снижению параметров ФВЛЖ и увеличению КСОЛЖ., которая не приняла статистически достоверного значения

Исследования по сохранению и восстановлению функции миокарда у пациентов после реканализации ХОКА немногочисленны, однако большинство из них демонстрируют достоверное клиническое и статистически значимое улучшение систолической функции миокарда ЛЖ [13 -16]. Например, в известной работе С.М.Chung было показано статистически достоверное увеличение ФВЛЖ и уменьшение КДОЛЖ и КСОЛЖ после реканализации ХОКА, в сравнении с группой медикаментозной терапии. [17]. Проблема влияния дисфункции миокарда на его кардиопротективные свойства остается недоста-

Таблица 1. Динамика фракции выброса левого желудочка, конечного систолического и диастолического объемов левого желудочка при ЧКВ у больных с хроническими окклюзиями (M±SD)

Показатели	Контроль n=45	Аденозин n=51	ИД ЛЖ и Аденозин n=36	ИД ЛЖ n=43
ФВ, тж, %				
до ЧКВ	52,77±8,65	51,93±7,89	42±4,25	42±4,3
через месяц после ЧКВ	58,71±7,97*	61,57±5,88*#	55,92±8,73*^	48,71±4,55*
через 12 мес после ЧКВ	57,86±9,11*	60,84±7,68*#	53,7±5,35*^	45,7±7,5*
КСО, тж, мл.				
до ЧКВ	66,6±3,1	67,56±8,9	91,2±3,8	92±2,3
через месяц после ЧКВ	63,56±4,4*	60,16±5,9*	76,27±4,3*	81,88±6,2*
через 12 мес после ЧКВ	63,49±6,4*	61,38±8,4*	80,8±2,4*	87±4,35*
КДО, лж, мл.				
до ЧКВ	140,8±22,0	139,89±41,23	160±42,3	158±44,6
через месяц после ЧКВ	140,13±41,2	140,3±43,03	151±32,8	153±34
через 12 месяцев после ЧКВ	140,54±33,4	140,24±21,7	154±21,9	155±45,6

Примечание: * – достоверность различий по сравнению с исходными показателями по критерию W; # – достоверность различий между контрольной группой и группой больных ХОКА, в которой интракоронарно вводили аденозин; ^ – достоверность различий между контрольной группой и группой больных СД и ХОКА, в которой интракоронарно вводили аденозин, + – достоверность различий между контрольной группой и группой больных СД и ХОКА без введения аденозина по критерию H при уровне достоверности $p < 0,05$

точно изученной и предоставляет противоречивые сведения. К настоящему времени нет серьезных исследований, посвященных непосредственно ишемическому прекодиционированию у лиц с нарушенной функцией миокарда, а не только переносимости ишемии и последствий реперфузии для такого миокарда [18,19].

Влияние интракоронарного введения аденозина на сохранение функции миокарда после реканализации ХОКА у пациентов исходно сниженной фракцией выброса анализируется в единичных работах. Существует много экспериментальных доказательств того, что предшественное назначение аденозина задерживает скорость истощения АТФ, отодвигает время ишемической контрактуры, увеличивает постишемическую энергетику. Короткая предшественная инфузия аденозина сопровождается сокращением размера инфаркта. Но следует иметь в виду различие между прекодиционированием и лечением аденозином. Первое подразумевает разовое введение аденозина до начала ишемии, тогда как во втором случае осуществляется непрерывное введение препарата. В нашем исследовании применялась методология фармакологического прекодиционирования аденозином, как триггером. [1]. Применение аденозина при ЧКВ, в качестве триггера ИП, имеет уже свою историю. Первое исследование проведено в 1997г. Massoud A. L [20]. Одно из последних рандомизированных исследований по интракоронарному применению аденозина при ЧКВ опубликовано в 2007г. группой Chi-Hang Lee. Согласно авторам, ИМ диагностированный при превышении уровня МВ-КФК более чем в 3 раза, был выявлен в 6% случаев в группе интракоронарного введения аденозина и 16% в группе сравнения [21]. Аналогичная тенденция к снижению частоты ассоциированного с ЧКВ ИМ выявлена и в нашем исследовании.

Очевидно, что кардиопротективные возможности миокарда у больных с ХОКА зависят от множества различных факторов: размера и локализации предшествующего ИМ, возраста, пола, сахарного диабета и, особенно наличия ишемической дисфункции ЛЖ. Существенную роль также имеют степень декомпенсации и ремоделирования миокарда. Надо отметить, что в последнее время доказана значимость проблемы, ассоциированного с ЧКВ ИМ. [10,11]. Однако для такого типа ЧКВ, как реканализация ХОКА со стентированием у больных с ишемической дисфункцией ЛЖ закономерности изменения систолической и сократительной функции миокарда при

снижении частоты постоперационного ИМ в научной литературе практически не исследованы.

В нашей работе улучшение систолической функции миокарда происходило во всех группах, и указанная тенденция сохранялась в течение всего 12-месячного периода наблюдения. Это свидетельствует о благоприятном действии на миокард восстановления адекватного антеградного кровотока и коронарной перфузии. Улучшение гемодинамической ситуации в значительной степени может быть обусловлено и сохранением дисфункционального, но жизнеспособного миокарда [1]. Степень и выраженность улучшения функции миокарда ЛЖ была четко связана с частотой развития постоперационного ИМ. Интракоронарное воздействие аденозина сопровождалось достоверным снижением ассоциированного с ЧКВ ИМ, что привело к уменьшению постоперационной сократительной дисфункции миокарда у больных с ишемической кардиопатией и сниженной фракцией выброса и обеспечило сохранение значительно большего объема жизнеспособного миокарда.

Заключение

Интракоронарное введение аденозина при проведении операции реканализации и стентирования хронических окклюзий коронарных артерий значительно снижает частоту развития ассоциированного с ЧКВ инфаркта миокарда. Применение триггера ишемического прекодиционирования аденозина приводит к статистически достоверному увеличению фракции выброса и уменьшению объема левого желудочка, а также приводит к улучшению сократительной способности миокарда у больных с ишемической дисфункцией левого желудочка после реканализации и стентирования хронических окклюзий коронарных артерий при наблюдении в течение 12 месяцев. ■

Петренко И.В., Урманцева И.А., Улитин А.О., Петренко О.А., Бюджетное учреждение Ханты-Мансийского автономного округа-Югры «Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии», г. Сургут, Сургутский Государственный Университет, г. Сургут; Автор, ответственный за переписку - - Петренко Игорь Валерьевич, 628400, ХМАО Тюменская область, г. Сургут, пр.Ленина 69/1, БУ ХМАО-Югры ОКД "ЦД и ССХ", тел.: 8 (3462) 52-85-27, e-mail: petrenko@okd.ru, post@okd.ru, ivp3004@mail.ru

Литература:

1. Бокерия Л.А., Чичерин И.Н. Природа и клиническое значение «новых ишемических синдромов». – М.: НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН, 2007. – 302 С.
2. Беленков Ю.Н. Дисфункция левого желудочка у больных ИБС: современные методы диагностики, медикаментозной и немедикаментозной коррекции // Русский медицинский журнал. – 2000. – Т. 8. – с.17.
3. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Хроническая сердечная недостаточность. Избранные лекции по кардиологии. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 432 с.
4. Белов Ю.В., Варакин В.А. Особенности структурно-функциональных изменений миокарда после коронарного шунтирования у больных с постинфарктным ремоделированием левого желудочка // Кардиология. – 2003. – ч 2. – С. 7-12.
5. Мамонтов О.В., Максимова Т.С., Пизин В.М., Бродская И.С. Динамика структурно-функциональных показателей сердечно-сосудистой системы у больных

- ишемической болезнью сердца после прямой рева-
скуляризации миокарда // Кардиология. – 2002. – т
5. – С. 48-51.
6. Саидова М.А., Беленко Ю.Н., Акчурия Р.С. и др. Жизнеспособный миокард: сравнительная оценка хирургических методов лечения больных ишемической болезнью сердца с постинфарктным кардиосклерозом и хронической сердечной недостаточностью // Терапевт. арх. – 2002. – С. 60-64.
 7. Suero J.A., Marso S.P., Jones E.G. et al. Procedural outcomes and long-term survival among patients undergoing percutaneous coronary intervention of a chronic total occlusion in native coronary arteries: a 20-year experience. *J Am Coll Cardiol* 2001
 8. Prasad A., Rihal C.S., Lennon R.J. et al. Trends in outcomes after percutaneous coronary intervention for chronic total occlusions: a 25-year experience from the Mayo Clinic. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:.
 9. Olivari Z., Rubartell P., Pislone F. et al. Immediate results and one-year clinical outcome after percutaneous coronary interventions in chronic total occlusions: data from a multicenter, prospective, observational study (TOAST-GISE). *J Am Coll Cardiol* 2003.
 10. Testa L., Van Gaal W.J. et al. Myocardial infarction after percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of troponin elevation applying the new universal definition // *QJM*. – 2009. – Vol. 102, №6. – P. 369-378.
 11. Feldman D.N., Kim L., Garvey A.R., et al. Prognostic value of cardiac troponin-I or troponin-T elevation following nonemergent percutaneous coronary intervention: A meta-analysis. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* Volume 77, I. 7, p. 1020-1030, 1 June 2011
 12. Thygesen K., Alpert J., White H., on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction Universal Definition of Myocardial Infarction the American College of Cardiology Foundation, the American Heart Association, and the World Heart Federation published by Elsevier In.
 13. Danchin N., Angioi M., Cador R., Tricoche O., Dibon O., Juilliere Y., et al. Effect of late percutaneous angioplasty on total coronary artery occlusion on left ventricular remodeling, ejection fraction, and regional wall motion. *Am J Cardiol*. 1996; 78: 729 – 735.
 14. Dzavik V., Carere RG, Mancini GB, Cohen EA, Catellier D, Anderson TE, et al. Total Occlusion Study of Canada Investigators. Predictors of improvement in left ventricular function after percutaneous revascularization of occluded coronary arteries: a report from the Total Occlusion Study of Canada (TOSCA). *Am Heart J*. 2001;142: 301 – 308.
 15. Buszman P, Szkobka I, Tendera Z. Early and late results of percutaneous revascularization in patients with ischemic cardiomyopathy and decreased left ventricular ejection fraction. *Euro Intervent*. 2005; 2: 186 – 192.
 16. Kirschbaum S.W., Baks T., van den Ent M. et al. Evaluation of left ventricular function three years after percutaneous recanalization of chronic total coronary occlusions. *Am J Cardiol* 2008.
 17. Chung M., Nakamura S., Tanaka K. et al. Effect of recanalization of chronic total occlusions on global and regional left ventricular function in patients with or without previous myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003
 18. Pantos C., Mourouzis I. Protection of the abnormal heart // *Heart Fail Rev*. – 2007. – Vol. 1 – P. 319-330.
 19. Penna C., Mancardi D., Raimondo S. et al. The paradigm of postconditioning to protect the heart // *J Cell Mol Med*. – 2008. – Vol. 12, №2. – P. 435-458.
 20. Massoud A. L., Marcus S. et al. Preconditioning of Human Myocardium With Adenosine During Coronary Angioplasty Presented at the 45th Annual Scientific Session of the American College of Cardiology, Orlando, Fla, March 24 to 28, // *Circulation*. -1997- Vol. 95. – P. 2500-1678.
 21. Chi-Hang Lee, Low A., Bee-Choo Tai. et al. Pretreatment with intracoronary adenosine reduces the incidence of myonecrosis after non-urgent percutaneous coronary intervention: a prospective randomized study // *European Heart Journal*. – 2007. – Vol. 28, №1. – P. 19-25.