ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА ПОСРЕДСТВОМ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ В СОЧЕТАНИИ С ИНОТРОПНОЙ СТИМУЛЯЦИЕЙ И МИОКАРДИАЛЬНОЙ РАЗГРУЗКОЙ

Д.С. Кривоносов, Л.Ю. Чеснокова, Н.И. Тарасов

Кемеровская государственная медицинская академия Росздрава.
Кемеровский кардиологический диспансер

Оптимизация лечения больных инфарктом миокарда пожилого и старческого возраста посредством реваскуляризации в сочетании с инотропной стимуляцией и миокардиальной разгрузкой

Д.С. Кривоносов, Л.Ю. Чеснокова, Н.И. Тарасов

Кемеровская государственная медицинская академия Росздрава. Кемеровский кардиологический диспансер

Цель. Изучить влияние эндоваскулярной реваскуляризации миокарда в комбинации с медикаментозной инотропной стимуляцией и миокардиальной разгрузкой на прогноз больных пожилого и старческого возраста с инфарктом миокарда (ИМ), осложненным сердечной недостаточностью (СН).

Материал и методы. В исследование включили 149 пациентов пожилого возраста с клиническими и ЭКГ признаками острого ИМ с подъемом сегмента ST, отягощенного СН. Все больные получали стандартную терапию. Однако в зависимости от дополнительных лечебных мер выделили 4 группы: 18 больных, подвергшихся чрескожной коронарной ангиопластике (ЧКА) и инотропной стимуляции левосименданом (ЛС); 20 больных, у которых ограничились эндоваскулярной реваскуляризацией миокарда; 22 пациента, леченных ЛС; 89 больных, получающих только стандартную терапию без использования ЧКА и ЛС.

Результаты. Комбинация ЧКА и ЛС у пациентов пожилого возраста при ИМ, осложненном острой левожелудочковой недостаточностью, имела преимущества перед отдельным использованием каждого из этих методов или их не использованием в группе контроля. Комбинированное лечение вызывало более значимое улучшение сократительной функции левого желудочка (ЛЖ), увеличение толерантности к физической нагрузке, более эффективно предотвращало аневризматическую деформацию ЛЖ. и было безопасным.

Заключение. Комбинированное использование ЧКА и ЛС более эффективно, чем отдельное применение каждого из этих методов в отношении регресса клинических и инструментальных признаков СН.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, чрескожная коронарная ангиопластика

РФК 2008;1:27-31

Optimization of the treatment of elderly patients with myocardial infarction by revascularization in combination with inotropic stimulation and myocardial unloading

D.S. Krivonosov, L.Yu. Chesnokova, N.I. Tarasov

Kemerovo State Medical Academy of Roszdrav. Kemerovo Cardiology Centre

Aim. To study effect of coronary revascularization in combination with inotropic stimulation and myocardial unloading on prognosis in elderly patients with myocardial infarction (MI) complicated with heart failure (HF).

Material and methods. 149 elderly patients with ECG picture of acute MI with ST segment elevation and HF symptoms were included into the study. All patients received standard therapy. According to the additional therapeutic maneuvers patients were split into four groups: 18 patients treated with percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) combined with inotropic levosimendan (LS) therapy; 20 patients with PTCA only; 22 patients treated with levosimendan (LS) only; control group - 89 patients with standard therapy without PTCA or LS.

Results. Combination of PTCA and LS in elderly patients with acute MI complicated by HF had advantages in comparison with PTCA or LS applied separately or not applied at all. Combined therapy with PTCA and LS resulted in more prominent improvement of left ventricle systolic function, increase in exercise tolerance and more effective prevention of cardiac remodeling and was safe.

Conclusion. Combined therapy with PTCA and LS is more effective than separate usage of these methods in elderly patients with MI complicated with HF.

Key words: myocardial infarction, heart failure, percutaneous transluminal coronary angioplasty

Rational Pharmacother. Card. 2008;1:27-31

ИБС – причина хронической сердечной недостаточности (ХСН) не менее чем у 60% пациентов старше 60 лет. Более чем у 50% больных ХСН старше 75 лет при коронарографии (КГ) выявляются окклюзионно-стенозические изменения коронарных артерий. Несмотря на успехи консервативного лечения пациентов СН, к сожалению, единственной перспективой для них остается пересадка сердца, но применение этой операции ограничено из-за малого количества доноров, проблем тканевой совместимости и иммунологического конфликта.

Аортокоронарное шунтирование (АКШ) является альтернативой трансплантации сердца для пациентов с ИБС и тяжелой СН. Вместе с тем, экстренное АКШ при остром инфаркте миокарда (ИМ) имеет ограниченные

показания и используется редко. Возможности предотвращения СН реваскуляризацией миокарда активно обсуждаются, однако в настоящее время имеется недостаточно данных для оценки влияния реваскуляризации на сократительную функцию миокарда. Эндоваскулярное восстановление коронарного кровотока, ограничивая зону некроза при ИМ, предотвращает развитие СН у части больных, однако у многих пациентов, несмотря на успешное проведение чрескожной коронарной ангиопластики (ЧКА), СН по целому ряду причин все же развивается. К таким причинам можно отнести большую зону некротизированного миокарда (относительно позднее проведение ЧКА), явления гипертонии и стеноза миокарда. У пациентов с постинфарктной дисфункцией левый желудочек (ЛЖ) пред-

ставлен участками жизнеспособного и некротизированного миокарда; количество каждого из компонентов определяет степень улучшения сократительной функции после операции [5,6]. Сложность лечения пациентов ИБС, отягощенной СН, в том числе пожилого и старческого возраста, определяет актуальность изучения комбинированного подхода с использованием реваскуляризации миокарда, инотропной стимуляции и миокардиальной разгрузки.

Широкое распространение СН, в том числе и как осложнения острого ИМ, у пациентов старше 60 лет делает актуальным поиск дополнительных средств для купирования симптомов недостаточности перфузии органов, возникающих вследствие сниженного сердечного выброса. Идеи инотропной стимуляции сердца у больных ХСН в современной литературе подвергаются критике, так как длительное применение инотропных средств увеличивает риск смерти. Однако многие авторитетные врачи не отвергают возможности такой терапии [1-3]. Без применения этих препаратов в клинике не всегда возможно обойтись.

В последнее время появилось много новых инотропных средств с различным механизмом действия. По данным экспериментальных исследований, все инотропные препараты существенно увеличивают энергетические затраты кардиомиоцитов, что приводит к гипоксии кардиомиоцитов. В итоге возрастает частота злокачественных желудочковых аритмий, кардиомиоциты гибнут быстрее, чем и объясняется возрастание смертности пациентов. Результаты более 20 исследований показали, что эти препараты увеличивают общую смертность на 25–30%, сердечно-сосудистую – на 35–40%, а у больных с IV функциональным классом (ФК) ХСН летальность увеличивается на 53%. Прослеживается выраженная связь между положительным инотропным действием препаратов и ростом смертности пациентов с СН.

Новый инотропный препарат – левосимендан – дает некоторые надежды на возможность усиления сократительной функции миокарда без упомянутых отрицательных действий [4,7-10].

Главный механизм действия левосимендана заключается в увеличении чувствительности миофибрилл к кальцию, связанному с тропонином С.

Несмотря на хорошую изученность этого препарата, в литературе отсутствуют данные о его эффективности и безопасности, а также возможностях комбинирования с β -адреноблокаторами, антагонистами кальция и ингибиторами АПФ (ИАПФ) у пациентов пожилого возраста. Не изучено влияние сочетания терапии левосименданом с эндоваскулярной реваскуляризацией миокарда на регресс левожелудочковой недостаточности, осложнившейся ИМ у данной категории больных. Спорной остается целесообразность сочетанного при-

менения инотропных препаратов и β -адреноблокаторов в терапии СН ввиду антагонизма их эффектов. Однако особенности фармакокинетики левосимендана позволяют применять такую комбинацию.

Наиболее изученным β -адреноблокатором, применяемым у больных с ХСН высокого функционального класса, является карведилол. Литературные данные свидетельствуют о благоприятном эффекте сочетания карведилола с ИАПФ, диуретиками и сердечными гликозидами при ХСН, что позволяет предполагать возможность комбинации левосимендана и карведилола [3].

Цель исследования – изучить влияние эндоваскулярной реваскуляризации миокарда в комбинации с медикаментозной инотропной стимуляцией и миокардиальной разгрузкой на прогноз больных пожилого и старческого возраста с инфарктом миокарда, осложненным СН.

Материал и методы

В исследование включили 149 пациентов с клиническими и ЭКГ-признаками острого ИМ с подъемом сегмента ST, отягощенного развитием СН (фракция выброса ЛЖ 40% и менее). С целью коррекции сердечной и коронарной недостаточности использовали первичную ангиопластику ИЗА и инотропную стимуляцию сенситизатором кальция левосименданом (Orion Pharma) в различных комбинациях в сочетании с миокардиальной разгрузкой карведилолом (Макиз-Фарма) (табл. 1).

В зависимости от лечебной тактики выделили 4 группы. При поступлении все пациенты имели показания для экстренной реваскуляризации миокарда и инотропной стимуляции левосименданом (ЛС); при наличии технической и финансовой возможности предпочтение отдавали комбинированному подходу, включающему оба этих метода (группа 1 – 18 пациентов); у 20 больных (группа 2) ограничились эндоваскулярной реваскуляризацией миокарда с традиционной консервативной терапией сердечной недостаточности, а у 22 пациентов (группа 3) традиционную терапию сердечной недостаточности сочетали с введением ЛС. В четвертую группу вошли 89 больных пожилого возраста без использования ЧКА и ЛС (отсутствие технической/финансовой возможности). Показатели ЭХО-КГ не являлись определяющими при распределении пациентов по группам. Диагностические методы, позволившие оценить эффективность различных способов коррекции сердечной недостаточности, представлены на рис. 1.

Введение препарата осуществляли в условиях инфарктного отделения в соответствии с показаниями и противопоказаниями по схеме, предложенной заводом-изготовителем: внутривенно вводили болюс из расче-

Таблица 1. Клиническая характеристика групп

Показатель	Группа 1 (ЧКА+ЛС), n=18	Группа 2 (ЧКА), n=20	Группа 3 (ЛС), n=22	Группа 4 (контроль), n=89
Возраст, лет	66,9; 67; 65-67	69,3; 70; 66-73,5	67,1; 65; 62-73	68,1; 66; 65-71
Мужчины	72,2%	75%	77,3%	71,9%
Q-обр. ИМ	77,8%	75%	77,3%	71,9%
ПИКС	61,1%	55%	54,5%	56,2%
Передний ИМ	61,1%	55%	63,6%	62,9%
АГ	88,9%	90%	72,7%	89,9%
СД	16,7%	15%	13,6%	14,6%

ИМ – инфаркт миокарда, АГ – артериальная гипертензия, СД – сахарный диабет, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз.
Все различия между группами статистически не значимы ($p > 0,05$)

та 16 мкг/кг за 10 минут, при стабильных цифрах АД начинали внутривенную инфузию ЛС со скоростью 0,1 мкг/кг/мин. При необходимости скорость введения препарата можно было уменьшить до 0,05 или увеличить до 0,2 мкг/кг/мин. Средняя продолжительность инфузии $25,4 \pm 5,0$ ч (от 20 до 38 ч). Во время инфузии осуществляли мониторинговое наблюдение ЭКГ, АД, контролировали субъективную переносимость препарата.

Все пациенты получали стандартную консервативную терапию в индивидуально подобранных дозах: ИАПФ (эналаприл 55%, периндоприл 13,4%, квинаприл 26,8%), диуретики (фуросемид 100%, верошпирон 94%), β -блокаторы (карведилол 100%), дигоксин 20%, статины (аторвастатин 16,8%, ловастатин 13,4%, симвастатин 14,1%), дезагреганты (аспирин 94%, клопидогрель 87,2%). Различий по качеству терапии между группами не было.

Исследуемые группы не различались по полу и возрасту, глубине и локализации ИМ, выраженности сопутствующей патологии. Среди пожилых пациентов с ИМ, осложненным острой левожелудочковой недостаточностью, преобладали передние Q-образующие формы. ИМ предшествовала артериальная гипертензия в 87,8% случаев, стенокардия напряжения II-III ФК у 86,5 % пациентов с ХСН II-III ФК (без достоверных различий между группами).

В стационаре пациентам проводили общеклиническое обследование, оценивали объективный статус, проводили серийную регистрацию ЭКГ, определение

кардиоспецифических ферментов, основных биохимических показателей крови при госпитализации; выполняли коронарографию, ЭХО-КГ в первые сутки и перед выпиской из стационара. На 5-7 сутки проводили мониторингирование ЭКГ по Холтеру.

Толерантность к физической нагрузке и наличие ишемических изменений определяли методом ВЭМ на 10-14 сутки заболевания (при отсутствии противопоказаний). Для оценки физической активности использовали тест шестиминутной ходьбы (ТШХ) на 7-9 сутки и перед выпиской из стационара. Конечными точками стационарного этапа являлись смерть от кардиальной и некардиальной причин, повторные коронарные события, аритмические осложнения, степень развившейся СН (клинически и инструментально), продолжительность госпитализации.

Статистические расчеты производили на персональном компьютере с использованием программного пакета STATISTICA 6.0. Для оценки показателей до и после лечения применялись параметрические (Стьюдента) и непараметрические критерии (Уилкоксона, в случаях неправильного распределения данных). Статистический анализ различий между группами больных проводили с использованием однофакторного дисперсионного анализа с последующей оценкой различий между группами с помощью критериев Крускала – Уоллиса, Ньюмена – Кейлса, Данна. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Различия клинко-инструментальных показателей в изучаемых группах к концу госпитализации представлены в табл. 2.

Не было отмечено специфических осложнений проводимого лечения ни в одной из групп; аллергических реакций на введение рентгенконтраста и/или ЛС не было.

Не зарегистрировано смертельных случаев в стационаре в 1-й группе (ЧКА+ЛС); летальность в группе контроля составила 60,7%, что относит СН у больных ИМ пожилого возраста при отсутствии этиопатогенетического лечения к крайне неблагоприятным осложнениям.

Рисунок 1. Дизайн исследования

Таблица 2. Результаты стационарного этапа (пациенты с ИМ, осложненным сердечной недостаточностью)

Конечные точки	Группа 1 (ЧКА+ЛС) n=18	Группа 2 (ЧКА) n=20	Группа 3 (ЛС) n=22	Группа 4 (контроль) n=89	p
Смерть	0	2 (10%)	1 (4,5%)	54 (60,7%)	<0,05 2-4*
ЖЭС	66,7%	35%	63,6%	70,8%	<0,05 2-1*, 2-3*, 2-4*
Аневризма ЛЖ	22,2%	35%	36,4%	41,6%	<0,05 1-4*
ТШХ * 7-9 сутки (м)	156,3; 150; 100-200	130,5; 130; 100-150	145,9; 140; 120-145	130; 140; 100-150	НД
ТШХ 12-14 сутки (м)	245,3; 260 182,5-295	211,7; 205; 150-250	200; 200; 180-200	197,2; 200; 150-250	<0,05 1-2*, 1-3*, 1-4*
Прирост дистанции ТШХ (м)	66,7; 50; 29,7-100	60,8; 50; 33,3-68,8	39,8; 42,9 20-50	41,5; 37,3; 20-50	<0,05 1-3*, 1-4*, 2-3*, 2-4*

* Показатели представлены в виде среднего значения, медианы и интерквартильного размаха

Использование методов эндоваскулярной реваскуляризации миокарда в остром периоде ИМ позволяет снизить госпитальную летальность до 10%, даже при наличии клинически выраженной сердечной недостаточности. Комбинация ЧКА и ЛС оказывала положительное влияние на выживаемость больных ИМ, осложненным острой левожелудочковой недостаточностью. Однако следует оговориться, что столь значимые различия летальности в группах 1 и 4, вероятно, обусловлены распределением ранних смертельных случаев (1-3 сутки) в группы без использования ЛС (3 и 4).

Наименьшее количество желудочковых экстрасистол (ЖЭС) и пароксизмов фибрилляции предсердий регистрировали у пациентов после проведения ЧКА, максимальное – в группе контроля; при использовании ЛС у пациентов после реваскуляризации миокарда количество клинически значимых желудочковых аритмий увеличивалось, однако не превышало данный показатель у больных группы контроля.

ЖЭС в группах с использованием ЛС имели нестойкий характер и были курабельны. В группе консервативной терапии (контроль) у 11 больных ЖЭС предшествовала фибрилляция желудочков с летальным исходом. Таким образом, ЛС не увеличивал количество жизнеопасных аритмий у пациентов, получавших консервативное лечение, а у больных после ЧКА при использовании ЛС число ЖЭС увеличивалось, но оно носило не угрожающий жизни характер и легко купировалось консервативной антиаритмической терапией.

Аневризму ЛЖ по ЭХО-КГ чаще регистрировали в группе контроля (37 больных), ЧКА способствовало снижению процента острых аневризм ЛЖ. Введение ЛС также ограничивало постинфарктное ремоделирование с развитием аневризмы ЛЖ. Минимальный процент аневризматического изменения геометрии сердца наблюдали в группе комбинированного использования ЧКА и ЛС.

Фракция выброса (ФВ) ЛЖ при включении в иссле-

дование в группах 1, 2 и 4 достоверно не различалась и была ниже в группе ЛС (табл. 3).

Во всех группах при выписке из стационара отмечали улучшение сократительной способности миокарда. Анализ изменений ФВ за госпитальный период выявил наименьший ее прирост в контрольной группе (5,6%); более значимое улучшение сократимости миокарда наблюдали у пациентов после ЧКА и после введения ЛС – 11,6% и 18,2%, соответственно. Комбинация ЧКА и ЛС наиболее эффективно восстанавливала ФВ (увеличение на 21,3%) в постинфарктном периоде. Большие размеры полости ЛЖ исходно и перед выпиской регистрировали у пациентов 3-й группы, что, однако, не снижало эффективность инотропной стимуляции относительно групп без использования ЛС.

Значимое снижение ($p=0,043$) конечносистолического объема ЛЖ отмечено в группе комбинированного использования ЧКА и ЛС (рис. 2); тенденцию к увеличению этого показателя до лечения наблюдали во всех группах.

Значимых различий по результатам ТШХ на 7-9 сутки не было: у всех больных исходно регистрировали снижение толерантности к физической нагрузке. Перед выпиской из стационара отмечался значимый прирост дистанции ТШХ. Достоверно выше этот показатель был в 1-й группе ($p=0,031$).

Наименее длительным срок пребывания в стационаре был у больных после введения ЛС (группа 3), наибольшим – у пациентов, перенесших ЧКА (группа 2). Группа 1 (комбинация ЧКА с ЛС) и группа 4 (контроль) занимали промежуточное положение по длительности госпитализации и достоверно от групп 2 и 3 не отличались.

Заключение

Комбинация ЧКА и ЛС у пациентов пожилого возраста с ИМ, осложненным острой левожелудочковой недостаточностью, безопасна, способствует улучшению сократительной функции ЛЖ и увеличению толерант-

Таблица 3. Показатели внутрисердечной гемодинамики в исследуемых группах

Конечные точки	Группа 1 (ЧКА+ЛС) n=18	Группа 2 (ЧКА) n=20	Группа 3 (ЛС) n=22	Группа 4 (контроль) n=89	p
КДО ЛЖ, мл 1-2 сутки	225,2; 231; 201-239	228,3; 231; 206-239	260,2; 279; 227-304	222,1; 231; 201-236	<0,05 1-3,2-3,3-4
КДО ЛЖ, мл 10-12 сутки	226,4; 223; 209-237	230,9; 231; 210-246	265,3; 280; 225-306	221,5; 216; 209-232	<0,05 1-3,2-3,3-4
КСО ЛЖ, мл 1-2 сутки	133,1; 135; 118-140	133,4; 135; 118-135	167,4; 193; 130-202	131,1; 135; 118-135	<0,05 1-3,2-3,3-4
КСО ЛЖ, мл 10-12 сутки	120,3; 117; 112-120	125,1; 124; 118-124	160,4; 180; 118-178	125,4; 124; 120-130	<0,05 1-3,2-3,3-4
ФВ ЛЖ, % 1-2 сутки	38,2; 39; 37-40	38; 38,5; 37-39	33,9; 31; 30-40	37,7; 38; 37-40	<0,05 1-3,2-3,3-4
ФВ ЛЖ, % 10-12 сутки	46,3; 45; 42-48	42,7; 42; 41-47	39,9; 40; 34-43	40,4; 40; 39-42	<0,05 1-3
Изменения ФВ ЛЖ, %	21,3; 18,2; 12,5-26,5	11,6; 7,9; 5,1-17,5	18,2; 20; 9,7-25,8	5,6; 5,4; 2,6-7,9	<0,05 1-2, 1-4, 2-3, 3-4

Все показатели представлены в виде среднего значения, медианы и интерквартильного (25-75 перцентиль) размаха
КДО – конечнодиастолический объем, КСО – конечносистолический объем, ФВ – фракция выброса

Рисунок 2. Изменения объемных показателей сердца (ЭХО-КГ) на 10-12 сутки в зависимости от терапии

ности к физической нагрузке. Комбинированное использование ЧКА и ЛС имеет преимущества перед раздельным применением каждого из этих методов по влиянию на регресс клинических и инструментальных признаков СН, предотвращению аневризматической деформации ЛЖ. Пожилой и старческий возраст при правильном учете показаний и противопоказаний не является

ограничивающим фактором для использования ЛС, в том числе и в комбинации с эндоваскулярной реваскуляризацией миокарда.

Таким образом, у больных пожилого и старческого возраста с ИМ, осложненным СН, обоснованна комбинация первичной ангиопластики с инотропной стимуляцией ЛС и разгрузкой миокарда карведилолом.

Литература

- Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Парадоксы сердечной недостаточности: взгляд на проблему на рубеже веков. Сердечная недостаточность. 2000;1(1):4-7.
- Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Медикаментозные пути улучшения прогноза больных хронической сердечной недостаточностью. М.: Инсайт. 1997.
- Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Хроническая сердечная недостаточность. Избранные лекции по кардиологии. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2006.
- Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Скворцов А.А. Левосимендан – новое средство для лечения декомпенсированных больных с тяжелой хронической сердечной недостаточностью. Журнал Сердечная недостаточность. 2004;5(3):3-7.
- Рябова Т.Р., Рябов В.В. Ремоделирование левого желудочка в ранние и поздние сроки переднего инфаркта миокарда. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2001;4: 65-69.
- Рябова Т.Р., Соколов А.А., Дудко В.А. и др. Динамика структурных и функциональных показателей левого желудочка у больных острым инфарктом миокарда. Кардиология 2002;9:30-4.
- Явлов И.С. Клиническая эффективность сенситизатора кальция – представителя нового класса препаратов с положительным инотропным действием при сердечной недостаточности и инфаркте миокарда. Журнал Сердечная недостаточность. 2005;6(1):33-45.
- Kersten JR, Montgomery MW., Pagel PS, Warltier DC. Levosimendan, a new positive inotropic drug, decreases myocardial infarct size via activation of K (ATP) channels. Anesth Analg. 2000;90(1):5-11.
- Nijland F, Kamp O., Verhorst P.M., et al. Myocardial viability: impact on left ventricular dilatation after acute myocardial infarction. Heart. 2002;87(1):17-22.
- Narula J., Dawson M.S., Singh B.K. et al. Noninvasive characterization of stunned, hibernating, remodeled and nonviable myocardium in ischemic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2000;36(6):1913-9.