

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ІВАНО-ФРАНКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ЛІКУВАННЯ ГОСТРОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДА
З ВИКОРИСТАННЯМ ЗАСОБІВ ФАРМАКОЛОГІЧНОГО
ПОСТКОНДИЦІЮВАННЯ
(МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ)

ІВАНО-ФРАНКІВСЬК, 2019



УКРАЇНА

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД
“ІВАНО-ФРАНКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ”**

вулиця Галицька 2, місто Івано-Франківськ, 76018, тел. (0342) 53-32-95, e-mail: ifnmu@ifnmu.edu.ua

№ _____
на № _____ від 26.02.2019

В И Т Я Г

з протоколу № 3 засідання Вченої Ради
ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»
від 26.02.2019 року

СЛУХАЛИ: про дозвіл на друк методичних рекомендацій «Лікування гострого інфаркту міокарда з використанням засобів фармакологічного посткондиціювання». Автори: доктор медичних наук, професор Середюк Нестор Миколайович; доктор медичних наук, професор Вакалюк Ігор Петрович; аспірант кафедри внутрішньої медицини № 2 та медсестринства Федорченко Михайло Володимирович.

УХВАЛИЛИ: рекомендувати до друку методичні рекомендації «Лікування гострого інфаркту міокарда з використанням засобів фармакологічного посткондиціювання». Автори: доктор медичних наук, професор Середюк Нестор Миколайович; доктор медичних наук, професор Вакалюк Ігор Петрович; аспірант кафедри внутрішньої медицини № 2 та медсестринства Федорченко Михайло Володимирович.

Голова Вченої Ради

РОЖКО М.М.

Вчений секретар

БАГРІЙ М.М.

**Установа-розробник: ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний
університет» МОЗ України
(кафедра внутрішньої медицини №2 та медсестринства).**

Автори:

д.мед.н., професор СЕРЕДЮК Н. М.; +38(067)3431257

д.мед.н., професор ВАКАЛЮК І. П.; +38(050)5403435

аспірант Федорченко М. В.; +38(097)6595152

Рецензенти:

д.мед.н., професор Тащук В.К. – завідувач кафедри внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет» МОЗ України;

д.мед.н., професор Швед М.І. – завідувач кафедри невідкладної та екстреної медичної допомоги ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет» МОЗ України.

Зміст

1. Перелік умовних скорочень.....	6
2. Вступ.....	7
3. Значення посткондиціювання в лікуванні хворих із гострим інфарктом міокарда (STEMI/NSTEMI) (огляд літератури).....	7
4. Результати застосування аденозин-5-трифосфатоглюконату-магнію тринатрієвої солі в лікуванні хворих зі STEMI та NSTEMI.....	8
5. Додаткові терапевтичні ефекти, що спостерігаються у хворих, які отримують аденозин-5-трифосфатоглюконату-магнію тринатрієву сіль.....	10
6. Висновки.....	10
7. Перелік використаної літератури.....	11

1. Перелік умовних скорочень

AMISTAD – рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження аденозину

АТМТс – аденозин-трифосфоглюконато-магнію тринатрієва сіль

ВТСЛШ – відносна товщина стінки лівого шлуночка

ІЗМР – індекс залишкового міокардіального резерву

ІСФ – індекс скоротливої функції

ІММЛШ – індекс маси міокарду лівого шлуночка

ОМТ – оптимальна медикаментозна терапія

ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка

ФПостК – фармакологічне посткондиціювання

ФПреК – фармакологічне прекондиціювання

ЧКВ (PCI) – черезшкірне коронарне втручання

STEMI – інфаркт міокарду із елевацією сегменту ST

NSTEMI – інфаркт міокарду без елевації сегменту ST

2. Вступ

Новітні стратегії ведення хворих зі STEMI та NSTEMI, які включають в себе реваскуляризацію міокарда шляхом коронарного стентування чи аорто-, мамарокоронарного шунтування, на сьогоднішній день в Україні застосовуються у 30-40% ургентних хворих такої категорії, більша ж частина хворих лікуються шляхом призначення оптимальної медикаментозної терапії (ОМТ).

Одним із можливих шляхів потенціювання стандартного лікування хворих зі STEMI/NSTEMI є відкриті нещодавно ефекти прекондиціювання (ПреК) та посткондиціювання (ПостК).

Доведено, що ПреК – це процес підвищення стійкості міокарда до ішемічного пошкодження, спричиненого ішемією-реперфузією. В експерименті ПреК запускають короткими (до 5 хв) епізодами ішемії-реперфузії (ішемічне ПреК). Ініціатором механізму ішемічного ПреК є аденозин [Babicker F., Lorenzen-Shmidt I., Mokolke E. et al., 2010; Sivaraman V., Yellon D., 2014], що утворюється внаслідок ішемії міокарду. Він активує внутрішньоклітинний месенджер протеїнкіназу C, яка і запускає каскад реакцій (відкриття АТФ-залежних калієвих каналів, гіперполяризація поверхні кардіоміоцитів, закриття кальцієвих каналів), кінцевим результатом якого є зменшення швидкості розпаду АТФ і посилення його синтезу аеробним шляхом, попередження перевантаження кардіоміоцитів кальцієм та вазодилатація [Мохорт М.А., Кутовий Ю.М., 2014; Tsutsu Y.M., Yokoyama et al., 2007].

3. Значення фармакологічного посткондиціювання в лікуванні хворих зі STEMI/NSTEMI (короткий огляд літератури)

Відомо, що в препараті АТМТс (Адвокард) діючою речовиною щодо кондиціювання міокарда є магладен (аденозин-трифосфоглюконато-магнію тринатрієва сіль), а допоміжними є молсидомін (засіб, що сприяє утворенню оксиду азоту й закриттю кальцієвих каналів) та фолієва кислота (стимулятор пластичних і регенераторних процесів, що важливо для «постінфарктного» серця) [Мохорт М., Кутовий Ю., 2014]. Даний препарат є трьохкомпонентною poly pill- таблеткою.

Вивчаються і інші стимулятори ПреК та ПостК, зокрема такі як нікорандил, діазоксид, кромакалім, бімекалім (активатори K_{ATP} -каналів), естрогени (стимуляція ПреК з допомогою NO-синтетази, відкриття K_{ATP} -каналів мітохондрій). Проте перспектива рутинного використання їх, а особливо естрогенів з метою попередження ішемічного пошкодження має недостатню доказову базу [Ратманова А., 2008]. Препарати інгібіторів АПФ та блокаторів рецепторів першого типу ангіотензину II теж захищають міокард від ішемічного пошкодження (у разі серцевої недостатності), однак оцінити окремо їх вплив на ПреК і ПостК в клінічних умовах досить складно.

Найбільш повно роль аденозину в лікуванні хворих зі STEMI/NSTEMI встановлена у рандомізованому, подвійному сліпому, плацебо-контрольованому дослідженні аденозину AMISTAD-II. В дослідження включено 2118 хворих зі STEMI після реперфузійної терапії (ТЛТ або PCI) протягом перших 6-ти годин від початку симптомів. Всіх пацієнтів рандомізовано у групи плацебо, аденозину 50 мг/кг/хв та аденозину 70 мг/кг/хв. Спостереження тривало 6 міс. Встановлено, що на тлі використання аденозину в дозі 70 мг/кг/хв спостерігається зменшення розміру інфаркту міокарду на 27%, а на тлі плацебо – на 17% ($p=0,02$). Побічними ефектами в дослідженні AMISTAD-II були гіпотензія (18,4% при застосуванні аденозину в дозі 70 мг/кг/хв проти 14,0% в групі плацебо), шлуночкова тахікардія (у 4,3% пацієнтів групи аденозину 70 мг/кг/хв проти 1,9% у групі плацебо). Такі побічні ефекти як брадикардія, нудота/блювання, зустрічалися рідко (у 2,7% та 7,8% відповідно). Передчасно припинили лікування аденозином 5,1% пацієнтів, що отримували високі дози препарату, 6,4% - у разі прийому малих доз препарату і 3,6% - у групі плацебо. В той же час первинні кінцеві точки (смерть, госпітальна ХСН, регоспіталізація) у пацієнтів, що отримували аденозин в дозах 50 та 70 мг/кг/хв не відрізнялася від тих, яким призначали плацебо.

В іншому дослідженні [Ватутин Н., Колесников В., 2013 і Ватутин Н.Т., Калинкина Н.В., Колесников В.С., Шевелёк А.Н., 2013] автори спостерігали підвищення ефективності лікування хворих зі STEMI, яким в доповнення до стандартної терапії додавали препарат АТМТс (Адвокард) по 30 мг 3 рази на день сублінгвально протягом 3-х тижнів. Автори встановили також зменшення частоти життєвонебезпечних аритмій (шлуночкова та надшлуночкова тахікардії, брадикардія із замісним атріовентрикулярним ритмом) під впливом даного фармацевтичного засобу. Є повідомлення й про те, що аденозин-індуковане кондиціювання запобігає появі феноменів no-reflow/ slow-reflow [невідновлення або недостатнє відновлення коронарного кровоплину після успішної процедури ЧКВ (PCI)].

Про доцільність пошуку засобів фармакологічного посткондиціювання йдеться також у роботі Левенкової О., Новикова В. (2016).

Позитивну оцінку посткондиціювання дають Aleksander Araszkiwicz, Marek Grygier, Malgorzata Pyda et al. (2014), Var der Heide R.S., Steenbergen C. (2013).

Отже, за нечисленними даними літератури застосування АТМТс у хворих з метою посткондиціювання є доцільним, оскільки не викликає серйозних побічних ефектів та дає в цілому позитивний терапевтичний ефект.

4. Результати застосування аденозин-5-трифосфатоглюконато-магнію тринатрієвої солі в лікуванні хворих зі STEMI та NSTEMI.

Представлені методичні рекомендації базуються на проведеному дослідженні, метою якого було вивчення впливу АТМТс (Адвокард) на клінічний перебіг STEMI/ NSTEMI, динаміку скоротливості міокарду, процесів фіброзоутворення, ремоделювання лівого шлуночка,

рівнів біомаркерів пошкодження міокарда, безпосередніх та віддалених результатів і розробка на цій основі доповнень до стандартної оптимальної медикаментозної терапії 'постінфарктного серця'.

У процесі виконання роботи було обстежено 100 пацієнтів зі STEMI та NSTEMI. Пацієнти були рандомізовані в групу контролю (25 чол., лікування без використання АТМТс, стандартна терапія) та в групи пацієнтів, які окрім ОМТ отримували АТМТс (25 чол.), левокарнітин аргініну гідрохлорид (25 чол.), а також поєднання обох фармакологічних засобів (25 чол.). Досліджуваний препарат АТМТс (polypill- таблетку «Адвокард») призначали хворим по 30 мг 3 рази на день сублінгвально упродовж 3-х тижнів. Оцінювались: 1) скоротливість міокарду за динамікою ФВ ЛШ, індексів скоротливої функції (ІСФ) міокарда, залишкового міокардіального резерву (ІЗМР), індексу маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ) та відносної товщини стінки лівого шлуночка (ВТС ЛШ); 2) інтенсивність фіброзоутворюючих процесів за динамікою сироваткового фібрoneктину; 3) зміни сироваткових рівнів біомаркера пошкодження кардіоміоцитів – тропоніну І.

Результати проведених досліджень показали, що у хворих групи АТМТс величина ФВ ЛШ збільшилася із $48,43 \pm 0,61\%$ до $51,27 \pm 0,78\%$ ($p < 0,05$) проти відсутності суттєвої динаміки в контрольній групі ($45,72 \pm 1,88\%$ до та $47,54 \pm 1,82\%$ після лікування, $p > 0,05$). ІСФ ЛШ в основній групі збільшився з $0,94 \pm 0,02$ до $1,06 \pm 0,03$ ($p < 0,05$). В контрольній групі така динаміка недостовірна ($p > 0,05$). ІЗМР ЛШ визначали за методом Следзевської І.К. зі співавт. (2012р.) за співвідношенням КСО/КДО (норма $0,38 \pm 0,01$ од). При значенні ІЗМР $< 0,45$ робили висновок про достатність міокардіального резерву ЛШ, при значеннях в межах $0,45-0,55$ встановлювали обмеженість міокардіального резерву ЛШ, а в разі значення цього співвідношення $> 0,56$ верифікували значне обмеження міокардіального резерву ЛШ. На початку дослідження у пацієнтів групи АТМТс та в контролі спостерігалось обмеження міокардіального резерву ($0,51 \pm 0,006$ та $0,54 \pm 0,01$ відповідно). Після лікування в основній групі ІЗМР ЛШ становив $0,48 \pm 0,007$ ($p < 0,05$), що свідчило про достовірне поліпшення міокардіального резерву. В контрольній групі така динаміка відсутня. ІММЛШ у хворих групи АТМТс зменшився на 21,2% ($p < 0,05$) проти зниження на 8,4% ($p < 0,05$) в групі контролю. Середнє значення ІММЛШ у хворих основної групи зменшилось з $200,63 \pm 6,14$ до $158,13 \pm 5,04$ г/кг/1,73² ($p < 0,05$).

Фіброзоутворення (за динамікою фібрoneктину – білка, відповідального за міофіброз) сповільнилося на 32% у хворих основної групи. В контрольній групі у 24 із 25 хворих рівень сироваткового фібрoneктину, навпаки, збільшувався. Долучення до лікувального комплексу АТМТс левокарнітину аргініну гідрохлориду (інфузійно по 4,2 г в 100 мл розчинника внутрішньовенно, 10-12 інфузій на курс) сприяло суттєвому зниженню рівня фібрoneктину у 72% хворих. При цьому середнє значення рівня фібрoneктину зменшилось із $1,88 \pm 0,12$ до $1,51 \pm 0,10$ нг/мл ($p < 0,05$). В контрольній групі такої динаміки не було – з $2,24 \pm 0,13$ до $2,43 \pm 0,12$ нг/мл після лікування ($p > 0,05$).

Сповільнення фіброзоутворення у пацієнтів під впливом АТМТс (Адвокарду) вказує на

реальну можливість зменшення розмірів інфаркту міокарда і підвищення площі життєздатного міокарда. Такий висновок підтверджує динаміка біомаркера пошкодження міокарду тропоніну I, рівень якого в групі АТМТс зменшився у 20,5 разів, а в контрольній групі – лише в 4 рази ($p < 0,05$). Рівень активності АсАТ зменшився в основній групі (АТМТс) на 49,7% ($p < 0,05$), а в групі контролю – лише на 12,3% ($p > 0,05$).

5. Додаткові терапевтичні ефекти, що спостерігалися у хворих, які отримували АТМТс.

Отримані результати показали, що АТМТс сприяє підвищенню ефективності лікування хворих зі STEMI та NSTEMI. Одночасно доведено також, що долучення цього засобу до реперфузійної та стандартної терапії хворих зі STEMI/NSTEMI дозволяє знизити частоту розвитку життєзагрозливих аритмій [Ватутин Н.Т., Колесников В.С., 2013; Ватутин Н.Т., Калинкина Н.В., Колесников В.С., Шевелёк А.Н., 2013].

Встановлено також, що АТМТс (polypill- таблетки «Адвокард») є ефективним засобом в лікуванні хворих з фібриляцією передсердь, оскільки він потенціює антиаритмічну дію аміодарону і пропafenону – препаратів III та Ic класів за класифікацією Williams, прискорює на 3-4 дні відновлення синусового ритму, зменшує ризик системного емболізму та нормалізаційних емболій (Середюк Н.М., Середюк В.Н., Федорченко М.В., 2014).

АТМТс (polypill- таблетки Адвокард) добре переноситься – у жодного хворого не спостерігалося серйозних побічних ефектів, лише у однієї хворої мала місце тахікардія та нудота у перший день прийому препарату; при цьому вони минули і через 3 дні перерви курс лікування продовжений та успішно завершений.

6. Висновки

1. Аденозин-трифосфатоглюконату-магнію тринатрієва сіль (препарат «Адвокард») є ефективним засобом для підвищення скоротливості міокарда, корекції надмірного прогресуючого фіброзоутворення, зменшення розміру інфаркту міокарда, збільшення площі життєздатного міокарда.

2. Зниження інтенсивності фіброзотвірних процесів у постінфарктному періоді хворих зі STEMI/NSTEMI можна потенціювати шляхом поєднаного застосування АТМТс (по 30 мг 3 рази на день сублінгвально впродовж 3 тижнів) і левокарнітину аргініну гідрохлоридом (інфузійно по 4,2 г в 100 мл розчинника, 10-12 інфузій на курс).

3. Застосування АТМТс в якості засобу фармакологічного посткондиціювання ефективне, не викликає серйозних побічних ефектів, добре переноситься при сублінгвальному застосуванні, безпечно при тривалому вживанні.

7. Перелік використаної літератури

1. Ватутин Н.Т., Колесников В.С. Влияние препарата Адвокард на течение острого коронарного синдрома с элевацией сегмента ST. Ліки України. №9–10 (175–176) / 2013.- с.67-69.
2. Левченкова О.С., Новиков В.Е. Возможности фармакологического preconditionирования. 2016. <https://vesnikramn.spr-journal.ru/jonr/article/download/626/582>.
3. М. Мохорт, Ю. Кутовий. Преко́ндиціювання міокарда (огляд літератури). - журнал НАМН України, 2014. Т.20,№2.-с.160-171
4. Ратманова А. Преко́ндиціонування міокарда: естественные механизмы кардиопротекции в норме и патологии //Med. Rev.-2008.-3, #3.- С.27-35
5. Середюк Н.М., Середюк В.Н., Федорченко М.В. Фармакологічне пре- та посткондиціонування в лікуванні пароксизмальної та персистуючої форм фібриляції передсердь. УКЖ. -2014.
6. Следзявська І.К., Строганова Н.П., Бабій Л.М. Спосіб оцінки міокардіального резерву лівого шлуночка. // Патент на корисну модель. UA. – А 618 5/02 (2006.01). -№ 73239.
7. Феномен preconditionирования/ Ватутин Н.Т., Калинкина Н.В., Колесников В.С., Шевелёк А.Н., // Серце.- 2013.- №4.- с 199-205.
8. AMISTAD –II. Acute Myocardial Infarction Study Adenosine // Arandomized, double- blinded, placebo- controlled multicenter trial of adenosine as an adjunct to reperfusion in the treatment of acute myocardial infarction/ Ross A.M., Gibbons R.J., Stone G.W., et al., J Am Coll Cardiol. 2005; 45 (11): 1775-80с.
9. Araszkievicz A., Grygier M., Pyda M. et al. 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. Tsutsumi Y.M., Yokoyama et al., Reactive oxygen species trigger ischemic and pharmacological post- conditioning: in vivo and in vitro characterization. Life Sci. 2007; 81 (15): 1223-1227.
10. Babiker F., Lorenzen-Schmidt I., Mokele E. et al., Long-term protection and mechanism of pacing-induced postconditioning in the heart. Basic Res Cardiol (2010) 105:523–533
11. V. Sivaraman, D.M. Yellon. Pharmacologic therapy that stimulates conditioning for cardiac ischemic/reperfusion injury. Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics, 2014, vol.19(1), pp.83-96.
12. Ver der Heide R.S. Steenbergen C. Cardioprotection and myocardial reperfusion: pitfalls to clinical application. Circ.Res. -2013.- 113 : 464-477.

[illegible]

[illegible]

