

6-20-2019

NEW POSSIBILITIES IN TREATMENT OF PATIENTS AT A SHARP HEART ATTACK OF A MYOCARDIUM

A.N. Parkhomenko

Institute of cardiology named by academic N.D.Strajesko AMS Ukraine, Kiev., ndm2@mail.ru

S.N. Kojukhov

Institute of cardiology named by academic N.D.Strajesko AMS Ukraine, Kiev.

Follow this and additional works at: <https://uzjournals.edu.uz/pediatrics>

Recommended Citation

Parkhomenko, A.N. and Kojukhov, S.N. (2019) "NEW POSSIBILITIES IN TREATMENT OF PATIENTS AT A SHARP HEART ATTACK OF A MYOCARDIUM," *Central Asian Journal of Pediatrics*: Vol. 2 : Iss. 2 , Article 11.

Available at: <https://uzjournals.edu.uz/pediatrics/vol2/iss2/11>

This Article is brought to you for free and open access by 2030 Uzbekistan Research Online. It has been accepted for inclusion in Central Asian Journal of Pediatrics by an authorized editor of 2030 Uzbekistan Research Online. For more information, please contact sh.erkinov@edu.uz.

NEW POSSIBILITIES IN TREATMENT OF PATIENTS AT A SHARP HEART ATTACK OF A MYOCARDIUM

Cover Page Footnote

Institute of cardiology named by academic N.D.Strajesko AMS Ukraine, Kiev.

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ПРИ ОСТРОМ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА

А.Н. Пархоменко, С.Н. Кожухов,

Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско АМН Украины, Киев.

✓ Резюме

По мнению авторов статьи, включение корвитина в схему лечения больных ОИМ улучшает клиническое течение заболевания, приводит к уменьшению размера очага инфаркта миокарда, повышает электрическую стабильность сердца, имеет антиоксидантное действие. Корвитин для инъекций, несомненно, является эффективным и перспективным средством кардиопротекции у больных ОИМ. Он безопасен в применении и отличается хорошей переносимостью. Включение его в стандартную схему лечения больных ОИМ, как при проведении реваскуляризации, так и без нее, позволит обеспечить более благоприятное течение госпитального периода и улучшить отдаленный прогноз.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, кардиопротекция, стандартная схема лечения, реваскуляризация, корвитин, электрическая стабильность сердца, антиоксидантное действие, реканализация, кверцетин, невосстановленность кровотока, синдром «оглушения»

NEW POSSIBILITIES IN TREATMENT OF PATIENTS AT A SHARP HEART ATTACK OF A MYOCARDIUM

A.N.Parkhomenko, S.N.Kojukhov,

Institute of cardiology named by academic N.D.Strajesko AMS Ukraine, Kiev.

✓ Resume

According to authors of article, inclusion by korvitin a in the scheme of treatment of patient's sharp heart attack of a myocardium improves a clinical current of disease, leads to reduction of the size of the centre of a heart attack of a myocardium, raises electric stability of heart, and has antioxidant action. Korvitin for injections, undoubtedly, is effective and perspective means cardio protection at patient's sharp heart attack of a myocardium. It is safe in application and differs good shipping. Its inclusion in the standard scheme of treatment of patient's sharp heart attack of a myocardium, both at carrying out revascularization and without it, will allow to provide more favorable current of the hospital period and to improve the remote forecast.

Key words: sharp heart attack of a myocardium, cardio protection, standard scheme of treatment, revascularization, korvitin, electric stability of heart, antioxidant action, pecanalization, kversetin, no-reflow phenomenon, stunning-syndrome.

ЎТКИР МИОКАРД ИНФАРКТИДА БЕМОРЛАРНИ ДАВОЛАШНИНГ ЯНГИ ИМКОНИЯТЛАРИ

А.Н. Пархоменко, С.Н. Кожухов,

Украина ТФАнинг академик Н.Д. Стражеско номли кардиология институти, Киев.

✓ Резюме

Мақола муаллифларининг фикрича, ўтқир миокард инфарктига чалинган беморларни даволаш схемасига корвитиннинг киритилиши касалликнинг клиник кечишини яхшилайдиган, миокард инфаркти ўчоғи ўлчамининг камайишига олиб келади, юракнинг электрик барқарорлигини оширади, у антиоксидант таъсирга эгадир. Корвитиннинг инъекция билан киритилган шакли, шак-шубҳасиз, ўтқир инфаркт миокардига чалинган беморларда юрак фаолиятини тикловчи самарали ва истиқболли восита ҳисобланади. У қўллаш учун хавфсиздир ва асоратсиз кечиши билан ажралиб туради. Унинг ўтқир миокард инфарктига чалинган беморларни даволашнинг андазавий схемасига киритилиши госпитал даври ва ундан кейинги тиклашни даврида касалликнинг янада енгили кечишини ва тикланган қон томирлари фаолиятини физиологик қайта тиклашни таъминлайди.

Калит сўзлар: ўтқир миокард инфаркти, кардиопротекция, даволашнинг андазавий схемаси, реваскуляризация, корвитин, юракнинг электрик барқарорлиги, антиоксидант таъсири, реканализация, кверцетин, қон оқимининг қайта тикланмаслиги, «сўндириш» синдроми.

Смертность от острого инфаркта миокарда (ОИМ) за последние 20 лет значительно уменьшилась, благодаря оптимальному использованию медикаментозных средств, внедрению в клиническую практику методов реканализации инфаркта, обусловленного коронарной артерией (ИОКА), тромболитической терапии (ТЛТ), перкутанной транслюминальной коронарной ангиопластики (ПТКА), стентирования [14]. Вместе с тем, даже при ранней реканализации ИОКА (фармакологической, механической), отдаленные результаты лечения не всегда оправдывают ожидания. При восстановлении проходимости ИОКА, часто развивается реперфузионное повреждение миокарда, проявляющееся синдромом его «оглушения» («stunning-syndrome»),

или транзиторное снижение сократимости жизнеспособного миокарда, в зоне восстановленного кровотока, феноменом невосстановленного кровотока («no-reflow phenomenon») на тканевом уровне из-за микроциркуляторных нарушений [9]. Вследствие этого восстановление функций миокарда происходит через несколько часов или даже дней после реперфузии, а в ряде случаев сопровождается усугублением повреждения миокарда, развитием в последующем дилатации полости левого желудочка (ЛЖ), сердечной недостаточности, нарушений ритма [6]. Именно эти факторы принимают участие в формировании неблагоприятного прогноза после перенесенного ОИМ. Кроме того, и самое современное лечение ОИМ с исполь-

зованием фибринолитиков и интервенционных процедур не лишены недостатков и имеют определенные ограничения. Так, осуществление ТЛТ в первые часы ОИМ может спасти 50 больных из 1000 пролеченных, однако при этом у двух-трех человек из 1000 возникает риск кровоизлияния в мозг или большие кровотечения иной локализации. Только раннее начало лечения снижает смертность от ОИМ вдвое, но по мере увеличения времени от начала заболевания положительный эффект терапии уменьшается, хотя и сохраняется до 12-ти часов от развития ОИМ [5]. При проведении ТЛТ чрезвычайно важно достижение полного «открытия» ИОКА, так как сохранение остаточного стеноза (разрушенной бляшкой и/или не до конца лизированным тромбом) крайне нестабильно по своей природе и может нивелировать эффект ТЛТ в отношении сохранения жизнеспособного миокарда, уменьшения размера некроза, сохранения функции ЛЖ и улучшения прогноза. В этой связи интервенционное вмешательство (первичная ПТКА) имеет существенные преимущества по сравнению с ТЛТ, так как, не только чаще позволяет обеспечить успешную реканализацию ИОКА и обеспечить полную ее проходимость, но и большую устойчивость коронарного кровотока. Однако следует помнить, что и при ПТКА сохраняется риск повторного, внутрисосудистого тромбообразования и реокклюзии ИОКА, а в более поздние сроки и рестенозы [10].

Именно для предупреждения указанных осложнений в клинике широко применяют антитромбоцитарные препараты (клопидогрель, блокаторы гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов), статины. Кроме того, при проведении ПТКА, в результате разрушения тромба, происходит дистальная окклюзия микроциркуляторного русла мелкими фрагментами разрушенного тромба и бляшки, а быстрое восстановление проходимости ИОКА сопровождается «взрывом» образования свободных радикалов, биологически активных веществ, оказывающих повреждающее действие на миокард [8]. Механическое повреждение атеросклеротической бляшки и эндотелия сосуда балончиком может способствовать развитию ретромбоза, вследствие высвобождения тканевого фактора и выраженной активации процесса свертывания крови, а также вызывать возникновение расщепления (дисекции) артерии.

На сегодняшний день не существует клинически приемлемых способов, способных предотвратить развитие дополнительной ишемии кардиомиоцитов во время процедур реваскуляризации (ТЛТ или ПТКА) или в случаях спонтанной реканализации ИОКА (вследствие эндогенной активации фибринолиза), однако можно предпринять попытку защитить клетки миокарда от последствий ишемии в такой ситуации.

Другая проблема в лечении больных ОИМ с elevацией сегмента ST связана с тем, что, к сожалению, у большей части больных ОИМ не проводится даже попытки осуществления реваскуляризации миокарда. Или это поздние поступления больных в стационар, когда ТЛТ или ПТКА уже не показаны, или наличие противопоказаний к проведению ТЛТ, или отсутствие доступного фибринолитического агента, как и отсутствие технических возможностей для осуществления интервенционного вмешательства.

Поэтому, наряду с внедрением раннего применения бета-блокаторов, ингибиторов АПФ, совер-

шением антитромботической терапии, в последнее время интенсивно разрабатываются методы метаболической коррекции состояний, обусловленных ишемией и реперфузией у больных с острыми коронарными синдромами. Несмотря на большое число экспериментальных исследований, в которых были показаны положительные свойства многих медикаментозных средств, использование данного подхода в клинической практике не оправдало ожиданий. Вместе с тем, данная идеология для клиницистов сохраняет свою привлекательность, а количество экспериментальных исследований не уменьшается [15]. Так, на Европейском конгрессе кардиологов (Вена, 2003 год) данному направлению было посвящено более 4 % докладов. При этом ранее усилия исследователей концентрировались на изучении метаболических эффектов гемодинамически активных лекарственных средств, тогда как в последнее время все большее внимание ученых привлекают препараты, обладающие свойствами антиоксидантов и мембранопротекторов [4]. К числу таких средств относится нетоксичный биофлавоноид кверцетин, который воздействует на активность ферментов, принимающих участие в деградации фосфолипидов (фосфолипазу, липоксигеназу, циклооксигеназу), влияет на образование свободных радикалов, продукцию и метаболизм оксида азота и др. Кроме того, кверцетин предотвращает увеличение внутриклеточного Ca^{++} в тромбоцитах и тормозит их агрегацию [2].

При развитии ОИМ активация фермента липоксигеназы вызывает стимуляцию нейтрофильных гранулоцитов и тромбоцитов крови. Вследствие этого образуется большое количество свободных радикалов, увеличивается тромбогенный потенциал крови, прогрессирует повреждение ишемизированных клеток. Поэтому снижение активности липоксигеназ может обладать кардиопротекторным эффектом [3]. Особенно важно при этом быстро обеспечить высокую концентрацию препарата в крови, что можно достичь путем его внутривенного введения.

Так, в экспериментальных и клинических исследованиях было показано, что лекарственные формы кверцетина уменьшают нарушения коллатерального кровообращения в сердце, предупреждают развитие феномена «no-reflow», улучшают гемодинамику, уменьшают объем некротизированного миокарда и имеют противоритмическое действие [2].

Кверцетин способствует уменьшению образования лейкотриена В₄, что ограничивает стимуляцию гранулоцитов и их хемотаксис в участок ишемизированного миокарда, тормозит агрегацию тромбоцитов. Препарат снижает концентрацию лейкотриенов С₄, Е₄, которые оказывают мощное вазоконстрикторное действие и вызывают ухудшение коронарного кровотока [11].

Кверцетин становится более популярным и в мировой медицине. Так, в США на его основе разработаны средства для коррекций воспалительных процессов, а в Японии запатентованы производные кверцетина для лечения отека мозга. Он является составной частью средств, для стимуляции защитных сил организма, рекомендованных Национальной академией наук США [7].

Кверцетин - 3, 5, 7, 3", 4" - пентаоксифлавоноид - агликон флавоноидного гликозида рутина. При ОИМ кверцетин может быть использован, как в виде таб-

леток, гранул кверцетина, так и раствора для внутривенного введения. Первый клинический опыт (начало 90-х годов) касался использования при ОИМ таблеток кверцетина [13]. Однако применение пероральных форм кверцетина при ОИМ не может рассматриваться в качестве оптимального, поскольку препарат должен циркулировать в крови как можно раньше после развития коронарной катастрофы. Как показали исследования, только в первые 4-6 часов от начала ОИМ достигается максимальный эффект лечения для ограничения размера очага некроза, поскольку в этот временной промежуток не все клетки миокарда необратимо повреждены и потенциально могут быть защищены от прогрессирующих нарушений метаболизма в миокарде при его ишемии и реперфузии, в том числе и посредством срочного внутривенного введения кардиопротекторного препарата. С другой стороны, ОИМ у людей принципиально отличается от экспериментальных моделей на животных. У человека ОИМ представляет собой динамический процесс, когда после полной закупорки ИОКА может наступить спонтанное восстановление ее проходимости и повторное закрытие (интермиттирующий коронарный синдром). Клинически это выражается в повторных эпизодах выраженного болевого синдрома и/или реэлевации сегмента ST электрокардиограммы. В таких ситуациях защита миокарда может проводиться и в более поздние сроки от развития ОИМ.

Эта концепция стала основой разработки нового метода лечения ОИМ с применением растворимой в воде формы кверцетина – корвитина для инъекций. Данный уникальный препарат биофлаваноид-кверцетин, не растворим в воде, был разработан на Украине, при участии специалистов Киевской медицинской академии последипломного образования (проф. Н.П.Максютина), Института физиологии им. А.А.Богомольца НАН Украины (акад. А.А.Мойбенко), Института фармакологии (проф. А.М.Мохорт), Института кардиологии им. акад. Н.Д.Стражеско (проф. А.Н.Пархоменко), Борщаговского ХФЗ (дир. Л.В.Беспалько). Для быстрого влияния на поврежденный миокард корвитин вводился внутривенно капельно в первые 6-12 час от начала ОИМ путем внутривенной капельной инфузии. При проведении реваскуляризации миокарда (ТЛТ, ПТКА) препарат вводился до начала процедуры. Начальная доза составляла 0,5 г 10 % препарата, растворенного в 50 мл физиологического раствора NaCl, продолжительность инфузии 30-45 минут. Затем введение повторяли через 2 и 12 час в той же дозе. На вторые и третьи сутки корвитин вводили дважды по 0,5 г с интервалом 12 час, на четвертые и пятые сутки – однократно в дозе 0,25 г.

Клиническая апробация этой схемы лечения ОИМ выявила высокую эффективность препарата при его использовании в сочетании с современными методами терапии - ТЛТ, ПТКА, гепарином, аспирином, бета-блокаторами, нитратами, ингибиторами АПФ. Так установлено, что применение корвитина улучшает клиническое течение заболевания - уменьшается выраженность аритмического синдрома, острой левожелудочковой недостаточности, рецидивирования болевого синдрома, частоты использования наркотических анальгетиков [11]. Антиаритмическое действие корвитина может быть обусловлено как проявлением мембранопротекторного его действия, так и улучше-

нием внутрисердечной гемодинамики с уменьшением миокардиального стресса. С другой стороны, позитивное действие растворимой формы кверцетина может быть обусловлено его влиянием на биологически активные регуляторные вещества (оксид азота, лейкотриены), уменьшение прооксидантного стресса.

Корвитин способствует быстрой стабилизации зоны некроза и уменьшению массы некротизированного миокарда, уменьшает прогностически неблагоприятные процессы ранней дилатации полости ЛЖ и повышает общую сократительную способность миокарда. Препарат эффективно предупреждает увеличение конечно-диастолического и конечно-систолического объемов ЛЖ, являющихся маркерами его функциональной недостаточности и будущего прогрессирования сердечной недостаточности, риска развития угрожающих для жизни аритмий (ФЖ/ЖТ). При проведении стресс-эхокардиографии с добутамином отмечена тенденция к увеличению частоты регистрации жизнеспособного миокарда в зоне инфаркта, который может быть основой более быстрого восстановления функции сердца [4].

Использование корвитина способствует улучшению в динамике наблюдения электрофизиологических свойств миокарда (предупреждает появление и прогрессирование нарушений ЭКГ высокого разрешения). Так, уже в первые сутки заболевания, частота регистрации поздних потенциалов желудочков достоверно уменьшалась (по сравнению с контрольной группой), что вместе с клиническими данными свидетельствует об антиишемическом эффекте препарата, который проявляется в ранней стадии заболевания.

Корвитин способствует стабилизации мембраны кардиомиоцитов у больных ОИМ путем ингибирования перекисного окисления липидов. Количество диеновых конъюгатов в крови снижается уже через 2 часа после начала введения препарата, а максимальный эффект наступает на 5 сутки лечения.

В клинических условиях доказана его способность тормозить активность липоксигеназы, сопровождавшееся стойким снижением содержания лейкотриена С4 в крови на протяжении всего периода наблюдения, что уменьшает патологическое воздействие последствий ишемии и реперфузии на миокард. Анализ размера ОИМ, оценивавшийся по кривой вымывания МБ-изофермента КФК из миокарда, свидетельствовал об уменьшении размера некроза. Это явилось отражением всех приведенных выше защитных механизмов его действия в клинических условиях. Следует подчеркнуть, что ограничение размера ОИМ было выявлено не только у больных, которым проводили ТЛТ или ПТКА, но и у больных без реваскуляризации миокарда. Кроме того, более выраженный эффект на ограничение размера некроза был обнаружен у больных старших возрастных групп [1].

В настоящее время продолжает дискутироваться вопрос о роли антиоксидантов при ишемии и реперфузии миокарда. Несмотря на наличие абсолютной доказанности защитного действия антиоксидантов в эксперименте, в клинических условиях этот факт не получил подтверждения. Главным образом вследствие отсутствия сведений о возможности снижения госпитальной летальности при использовании данного подхода. При этом следует учитывать несколько моментов. Первое то, что в группу антиоксидантов относят

препараты с различным механизмом и выраженностью действия. Так, чаще всего, это «ловушки» свободных радикалов, способствующие процессу гашения уже бушующего пожара, но не предупреждающие его. И второе, наверное более важное то, что в стимуляции высвобождения свободных радикалов большое значение имеет активация индуцибельной формы синтазы оксида азота и гиперпродукция этой крайне реактогенной субстанции, образующей в условиях недостатка кислорода пероксинитрит. То есть, с клинической точки зрения, представляется важной способностью корвитина уменьшать количество в крови устойчивых продуктов метаболизма оксида азота, что может быть связано с угнетением индуцибельной формы синтазы оксида азота или изменением его метаболизма.

Однако, наиболее важным моментом, в оценке эффективности препарата для клиницистов, является его способность влиять не только на маркеры ближайшего и отдаленного прогноза, но и непосредствен-

но изменять его (снижать риск смерти, развития повторного ОИМ, инсульта, сердечной недостаточности и т.д.). Поэтому, представляют интерес наши результаты длительного наблюдения за больными, лечеными в стационаре корвитином, продемонстрировавшие достоверное снижение риска развития отдаленных осложнений после перенесенного ОИМ.

Таким образом, включение корвитина в схему лечения больных ОИМ улучшает клиническое течение заболевания, приводит к уменьшению размера инфаркта миокарда, повышает электрическую стабильность сердца, имеет антиоксидантное действие. Корвитин для инъекций, несомненно, является эффективным и перспективным средством кардиопротекции у больных ОИМ. Он безопасен в применении и отличается хорошей переносимостью. Включение его в стандартную схему лечения больных ОИМ, как при проведении реваскуляризации, так и без нее, позволит обеспечить более благоприятное течение госпитального периода и улучшить отдаленный прогноз

ЛИТЕРАТУРА

1. Кожухов С.М., Пархоменко О.М. Новые аспекты клинической эффективности ингибитора 5-липоксигеназы кверцетину у хворих на гострий інфаркт міокарда// Тези доповідей // Української конференції молодих вчених присвяченої пам'яті академіка Фролькіса В.В. - Київ. - 2001. - С. 50-51.
2. Максютіна Н.П., Мойбенко О.О., Пархоменко О.М. та кн. Використання нових лікарських форм кверцетину при ішемічних та радіаційних ушкодженнях: Метод. рекомендацій. - К., 2000. - 13 с.
3. Мойбенко А.А., Колчин Ю.Н., Коцюруба В.Н. Лейкотриени и ишемия миокарда// Кардиология. - 1991. - №5. - С. 79-82.
4. Пархоменко А.Н., Иркин О.И., Кожухов С.Н. Возможности фармакологической защиты миокарда при синдроме ишемии-реперфузии в эксперименте и клинической практике// Лики України. - 2002. - № 7-8. - С. 2-11.
5. Anderson J., Karagounis L., Califf R. Meta-analysis of five reported studies on the relation of early coronary potency grades with mortality and outcomes after acute myocardial infarction// Am. J. Cardiol. - 1996. - Vol. 78. P. 1-8.
6. Braunwald E. Myocardial reperfusion limitation of infarct size, reduction of left ventricular dysfunction and improved survival. Should the paradigm be expanded?// Circulation. - 1989. - Vol. 79. - P. 441-444.
7. Graefe E.U., Wittig J., Mueller S. et al. Pharmacokinetics and bioavailability of quercetin glycosides in humans// J. Clin. Pharmacol. - 2001. - Vol. 41(5). - P. 492-499.
8. Hearse D.J. Myocardial injury during myocardial ischemia end reperfusion: concepts and controversies. NY: Raven Press 1992;13-32.
9. Kloner R.A., Bolli R., Reinlib L., Braunwald E. et al. Medical and cellular implication of stunning, hibernation, and preconditioning. An NHLBI workshop// Circulation. - 1998. - Vol. 97. - P. 1848-1867.
10. Kober G., Pennaforte S., Buck T. et al. Myocardial protection during percutaneous transluminal coronary angioplasty// Eur. Heart J. - 1993. - Vol. 14. - P. 6-12.
11. Kozhukhov S., Parkhomenko A., Moibenko A. Cardioprotective effect of lipoxigenase inhibitor Quercetin in acute myocardial infarction with left ventricular heart failure// Congress of the European Society of Cardiology. Vienna (Austria). - 2003. - Europ. Heart J. - 2003. - Vol. 24. (suppl.).- P. 620.
12. Parkhomenko A.N., Kozhukhov S.N., Irkin O.I. et al. Cardioprotective effects of 5-lipoxygenase inhibitor quercetine in thrombolysed patients with acute myocardial infarction// XXII Congress of the European Society of Cardiology. Amsterdam (The Netherlands). - 2000. - Europ. Heart J. - 2000. - Vol. 21. (suppl.).- P. 476.
13. Parkhomenko A., Bryl Z., Irkin O. 5-lipoxygenase inhibitor quercetin cytoprotective efficacy in early left ventricular dilatation and electrical instability prevention after acute myocardial infarction// 37th World Congress Intern. College of Angiol., Abstracts Book, Istanbul. - 1997. - P. 27-28.
14. Sana S., Kesteloot H., Kromhout D. On behalf of the Task Force of the European Society of Cardiology on Cardiovascular Mortality and Morbidity Statistics in Europe. The burden of cardiovascular diseases mortality in Europe// Eur. Heart J. - 1997. - Vol. - 18. - P. 1231-1248.
15. Zarco P., Zarco M.H. Biochemical aspects of cardioprotection// Medicographia 1996. - Vol. - 18. - P. 18-21.