

На правах рукописи

Астраханцева Ирина Дмитриевна

**ВЛИЯНИЕ ИНЪЕКЦИОННОГО МЕТОПРОЛОЛА НА ФОНЕ
ВЫСОКОДОЗНОЙ ТЕРАПИИ АТОРВАСТАТИНОМ НА НЕКОТОРЫЕ
МАРКЕРЫ ПОСТИНФАРКТНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ЛЕВОГО
ЖЕЛУДОЧКА**

3.1.20. Кардиология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2023

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Научно-исследовательском институте терапии и профилактической медицины – филиале Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Бюджетном учреждении высшего образования Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутский государственный университет»

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Николаев Константин Юрьевич

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Яхонтов Давыд Александрович

(Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины)

доктор медицинских наук, доцент

Штегман Олег Анатольевич

(Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой мобилизационной подготовки здравоохранения, медицины катастроф и скорой помощи с курсом постдипломного образования)

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (г. Кемерово)

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2023 г. в 14-30 на заседании Диссертационного Совета 24.1.239.02 созданного на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» по адресу: 630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН (630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1, <https://iimed.ru>)
Автореферат разослан «_____» _____ 2023 года

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук

С. В. Мустафина

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность избранной темы

Инфаркт миокарда (ИМ) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) является пусковым фактором развития ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) – структурного преобразования и геометрического искажения его камеры от эллипсоидной до сферической формы, которое приводит к развитию дилатации, систолической и диастолической дисфункции ЛЖ и, при отсутствии адекватных лечебных подходов, становлению хронической сердечной недостаточности (ХСН) [Frantz S. et al., 2022].

В ходе ремоделирования ЛЖ как в раннем, так и в позднем постинфарктном периоде, имеют место структурно-функциональные, биохимические и электрофизиологические изменения в кардиомиоцитах и внеклеточном матриксе миокарда [Varzideh F. et al., 2022].

Остаются недостаточно изученными подходы к диагностике, прогнозированию исходов ремоделирования ЛЖ и оценке эффективности лечения постинфарктных пациентов с использованием инструментальных и лабораторных показателей [Печерина Т.Б. и соавт., 2018; Hendriks T. et al., 2017; Jarolim P., 2014].

Сохраняется актуальность выбора метода кардиопротекции (защиты миокарда) в острой фазе ИМ для профилактики развития постинфарктного ремоделирования ЛЖ. По-прежнему активно обсуждаются позиции инъекционного метопролола у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), при этом однозначный ответ о его влиянии на постинфарктное ремоделирование ЛЖ как в клинических рекомендациях, так и в международной научной литературе не представлен. Сохраняется проблема медикаментозной профилактики почечных и метаболических нарушений в ходе лечения ИМ [Davidson S. et al., 2019; Zhao W. et al., 2020].

Таким образом, изучение проблемы профилактики постинфарктного ремоделирования ЛЖ и ХСН у больных острым ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST) с использованием кардиопротекторной терапии, а также динамической инструментально-лабораторной оценки ее эффективности представляется обоснованным.

Степень разработанности темы диссертации

Основная доказательная база крупных контролируемых международных исследований по внутривенному введению метопролола была сформирована в «дореперфузионную» эру, когда лица в острой фазе ИМ получали метопролол в рамках консервативной терапии без реперфузии и реваскуляризации миокарда. В исследованиях с применением фибринолитиков и / или выполнением чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) инъекционные формы бета-адренергических блокаторов (β -АБ) изучались только в контексте влияния на риски сердечно-сосудистой смерти и повторного ИМ, а эффекты по профилактике постинфарктного ремоделирования ЛЖ не рассматривались в протоколах исследований [Valle J. et al., 2013; Gottlieb S. et al., 1998; Halkin A. et al., 2004]. В действующих клинических рекомендациях по ведению больных острым ИМпST в качестве показаний к использованию внутривенной инъекционной формы метопролола при ИМпST не обозначены подходы по профилактике ремоделирования ЛЖ и ХСН у пациентов в

постинфарктном периоде [Аверков О.В. и соавт., 2020; Староверов И.И. и соавт., 2020; Ibanez B.et al., 2017].

В современную эпоху проведено два крупных исследования METOCARD-CNIC и EARLY-BAMI, посвященных изучению эффектов внутривенного введения метопролола у больных ИМ перед ЧКВ, с противоречивыми результатами [Newby L., 2016].

Следует подчеркнуть, что внутривенный метопролол в данных исследованиях изучался без длительной фоновой терапии статинами в высоких дозах у пациентов на протяжении одного месяца от начала ИМ, что и явилось основанием для выполнения настоящего диссертационного исследования.

Гипотеза исследования

Однократное инъекционное внутривенное введение метопролола в острой фазе ИМ с подъемом сегмента ST перед чрескожным коронарным вмешательством в сочетании с высокими дозами аторвастатина (80 мг / сут) на протяжении одного месяца в постинфарктном периоде способствует уменьшению выраженности электрокардиографических, биохимических и эхокардиографических проявлений ремоделирования левого желудочка.

Цель исследования

Определить влияние кардиопротекторной терапии с использованием однократной внутривенной инъекции метопролола в острой фазе инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST перед чрескожным коронарным вмешательством и высокодозного перорального приема аторвастатина на протяжении одного месяца в постинфарктном периоде на эхокардиографические, электрокардиографические и биохимические маркеры ремоделирования левого желудочка.

Задачи исследования

1. При проспективном наблюдении оценить влияние однократной внутривенной инъекции метопролола в острой фазе инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST перед чрескожным коронарным вмешательством на фоне высокодозной терапии аторвастатином (80 мг / сут) на протяжении одного месяца в постинфарктном периоде на изменения эхокардиографических показателей структуры и функции левого желудочка в ходе его ремоделирования.

2. Исследовать влияние однократной внутривенной инъекции метопролола перед чрескожным коронарным вмешательством на фоне высокодозной терапии аторвастатином (80 мг / сут) на протяжении одного месяца на клинические проявления сердечной недостаточности и стабильной стенокардии в постинфарктном периоде.

3. Определить влияние однократной внутривенной инъекции метопролола перед чрескожным коронарным вмешательством на фоне высокодозной терапии аторвастатином (80 мг / сут) на протяжении одного месяца в постинфарктном периоде на частоту жизнеопасных нарушений ритма сердца (фибрилляция предсердий, желудочковая экстрасистолия, желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков).

4. Оценить влияние однократной внутривенной инъекции метопролола перед чрескожным коронарным вмешательством на фоне высокодозной терапии аторвастатином (80 мг / сут) на протяжении одного месяца в постинфарктном периоде на сывороточные уровни высокочувствительного тропонина Т,

высококчувствительного С-реактивного белка, аминотерминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида и динамику скорости клубочковой фильтрации.

Научная новизна исследования

Впервые обнаружено, что при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST применение однократной внутривенной инъекции метопролола перед чрескожным коронарным вмешательством в сочетании с высокодозной терапией аторвастатином (80 мг / сут) на протяжении одного месяца прямо сопряжено с предотвращением выраженного постинфарктного ремоделирования левого желудочка и наличием клинических проявлений сердечной недостаточности на фоне низкой сывороточной активности биомаркеров миокардиального стресса, повреждения и воспаления миокарда, а также ассоциировано со снижением количества жизнеопасных нарушений ритма сердца в постинфарктном периоде.

Впервые определено, что сочетанное применение однократной внутривенной инъекции метопролола в острой фазе инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST перед чрескожным коронарным вмешательством и аторвастатина в дозе 80 мг/сут на протяжении одного месяца в постинфарктном периоде прямо ассоциировано с сохранением скорости клубочковой фильтрации.

Впервые установлено, что комплексная динамическая оценка кардиальных биомаркеров и показателей эхокардиографического исследования в течение месяца после перенесенного инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST является высокоинформативным средством контроля за эффективностью кардиопротекторной терапии.

Теоретическая и практическая значимость результатов исследования

Установлены механизмы сочетанного действия инъекционного метопролола и высокой дозы аторвастатина, которые выражаются в уменьшении ишемического повреждения миокарда, его воспаления, стресса, аритмической активности и, как результат, выраженности постинфарктного ремоделирования левого желудочка.

Для оптимизации ведения пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST определена отрезная точка исходной концентрации NT-proBNP величиной 324 пг/мл, превышение которой ассоциируется с высоким риском выраженного постинфарктного ремоделирования левого желудочка с клиническими проявлениями сердечной недостаточности; вышеуказанная медикаментозная кардиопротекторная терапия способствует уменьшению выраженности ремоделирования левого желудочка в постинфарктном периоде при исходном высоком уровне NT-proBNP.

Впервые выявлено, что сочетанное применение инъекционного метопролола на фоне высокодозной терапии аторвастатином способствует сохранению скорости клубочковой фильтрации.

Методология и методы диссертационного исследования

Методология исследования основана на научных работах зарубежных и отечественных авторов в области изучения механизмов постинфарктного ремоделирования левого желудочка и фармакологических препаратов, направленных на его профилактику.

В соответствии с гипотезой и целью исследования для решения поставленных задач проведено проспективное одноцентровое рандомизированное сравнительное клиническое исследование эффектов медикаментозной кардиопротекторной терапии с динамическим мониторингом инструментальных и лабораторных показателей у 136 больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Результаты и выводы исследования сформированы на основании проведенного научного анализа и статистической обработки полученных в процессе исследования медицинских данных.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Исходный уровень NT-proBNP более 324 пг/мл при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST повышает риск выраженного ремоделирования левого желудочка с клиническими проявлениями сердечной недостаточности в 5,5 раз; у лиц с исходным уровнем NT-proBNP более 324 пг/мл в острой фазе инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST применение однократной внутривенной инъекции метопролола перед чрескожным коронарным вмешательством на фоне высокодозной терапии аторвастатином (80 мг / сут) на протяжении одного месяца в постинфарктном периоде снижает риск выраженного ремоделирования левого желудочка с клиническими проявлениями сердечной недостаточности на 24 %.

2. Эффективность применения внутривенного метопролола перед чрескожным коронарным вмешательством и аторвастатина в высокой дозе (80 мг / сут) на протяжении одного месяца в постинфарктном периоде не зависит от реперфузионной лечебной стратегии (тромболизис и / или чрескожное коронарное вмешательство) в острой фазе инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST, а также сохраненной или сниженной исходной скорости клубочковой фильтрации.

3. Скорость клубочковой фильтрации обратно ассоциирована с выраженностью ремоделирования левого желудочка в динамике наблюдения; применение внутривенного метопролола перед чрескожным коронарным вмешательством и высокодозной терапии аторвастатином (80 мг / сут) на протяжении одного месяца у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST способствует сохранению скорости клубочковой фильтрации.

Степень достоверности результатов

Достоверность результатов диссертации основана на использовании современных методик клинического, инструментального, биохимического обследования пациентов.

Объем выборки наблюдаемых лиц, соответствующей решению поставленных задач исследования, вычислен по формуле M. Bland. В результате подсчета выборка из (не менее) 118 наблюдений определена достаточной для того, чтобы выявить достоверный эффект по снижению частоты развития постинфарктного ремоделирования ЛЖ на 20 % во второй группе (группа кардиопротекции, n = 59 лиц) в сравнении с первой группой (группа сравнения, n = 59 лиц) пациентов с мощностью 80 % и уровнем статистической достоверности 5 % ($p = 0,05$) для полученных результатов исследования.

Апробация результатов диссертации

Основные положения диссертации были представлены и обсуждены на Юбилейной научно-практической конференции «Здоровое сердце – будущее Югры.

20-летний опыт профилактики и лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы в Югре» (Сургут, декабрь 2015 г.), III Всероссийской конференции молодых ученых «Наука и инновации XXI века» (Сургут, декабрь 2016 г.), IV Всероссийской конференции молодых ученых «Наука и инновации XXI века» (Сургут, ноябрь 2017 г.), Окружной научно-практической конференции «Оказание и совершенствование высокотехнологичной медицинской помощи пациентам с болезнями системы кровообращения в ХМАО – Югре» (Сургут, апрель 2017 г.), III Всероссийской научно-практической конференции «Север России: стратегии и перспективы развития» (Сургут, май 2017 г.), Российском национальном конгрессе кардиологов с международным участием «Кардиология 2017: профессиональное образование, наука и инновации» (Санкт-Петербург, октябрь 2017 г.), Международной конференции «Спорные и нерешенные вопросы кардиологии – 2019» (Москва, октябрь 2019 г.), XXVI Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов» (Москва, апрель 2019 г.), V Всероссийской научно-практической конференции «Фундаментальные и прикладные проблемы здоровьесбережения человека на Севере» (Сургут, октябрь 2020 г.), Российском национальном конгрессе кардиологов «Кардиология 21 года 21 века – новые вызовы, новые достижения» (Санкт-Петербург, октябрь 2021 г.), VII Всероссийской научно-практической конференции «Фундаментальные и прикладные проблемы здоровьесбережения человека на Севере» (Сургут, октябрь 2022 г.), IV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Здоровый образ жизни и охрана здоровья» (Сургут, октябрь 2022 г.).

Диссертационная работа является фрагментом бюджетной темы государственного задания № АААА-А17-117112850280-2 «Эпидемиологический мониторинг состояния здоровья населения и изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их диагностике, профилактике и лечению» НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН; фрагментом бюджетной темы государственного задания № 123060100031-5 «Профиль метилирования ДНК у коренного и пришлого населения Югры как эпигенетический биомаркер возраст-ассоциированной сердечно-сосудистой патологии и возможности ее персонализированной ранней диагностики» СурГУ.

Диссертационная работа апробирована на заседании межлабораторного семинара НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН 06.12.2022 года (Протокол № 8, от 06.12.2022).

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 20 научных работ, в том числе 5 статей в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, из них 1 статья в журнале, входящем в международную реферативную базу данных и систем цитирования (Scopus).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 158 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырех глав (одна глава с данными собственных исследований), выводов,

практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и иллюстративного материала. Список литературы представлен 218 источниками (из них – 33 российских и 185 – зарубежных). Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 24 таблиц и 7 рисунков.

Личный вклад автора

Автор принимала участие в наборе и обследовании 136 больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, лично осуществляла интерпретацию данных инструментальных и лабораторных показателей, проводила статистическую обработку материала. Автором лично подготовлен обзор литературы по теме диссертации, проанализированы материалы исследования. Соискателем с научным руководителем и коллегами опубликованы научные статьи и тезисы в журналах, рекомендованных перечнем ВАК, индексированных в международной реферативной базе данных и систем цитирования Scopus. Результаты диссертационной работы доложены на международных конгрессах, всероссийских и региональных конференциях.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клиническое исследование проведено в Бюджетном учреждении Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии» (БУ «ОКД ЦД и ССХ») – клинической базе Бюджетного учреждения высшего образования Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутский государственный университет» (СурГУ), в Научно-исследовательском институте терапии и профилактической медицины – филиале Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского Отделения Российской Академии Наук» (НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН) за период с 2014 по 2019 гг.

Включение пациентов в исследование было основано на подписании добровольного информированного согласия и разрешении обработки их персональных данных. Форма информированного согласия и протокол исследования были утверждены локальным этическим комитетом клинической базы СурГУ – БУ «ОКД ЦД и ССХ» – по месту выполнения научной работы (протокол заседания № 4 от 17.11.2014 г.), положения которых соответствовали требованиям биомедицинской этики, национального стандарта Российской Федерации о надлежащей клинической практике и Хельсинской декларации.

В проспективное одноцентровое рандомизированное сравнительное клиническое исследование вошли 136 пациентов с ИМпST, которые были последовательно включены в первые сутки от начала болевого синдрома и регистрации ЭКГ на этапе поступления в приемное отделение (ПО) БУ «ОКД ЦД и ССХ» за период с 2014 по 2019 гг. Сроки проведения исследования – 37 ± 7 (от 30 до 44) суток, то есть в среднем – один месяц, от начала ИМ.

В соответствии с представленным на рисунке 1 дизайном исследования 136 больных ИМпST были разделены на две группы в зависимости от режимов проводимого лечения. Случайное распределение лиц в группы исследования (рандомизацию) проводили с использованием метода «запечатанных конвертов» на

этапе первичного врачебного осмотра, разъяснения протокола исследования и оформления медицинской документации в ПО БУ «ОКД «ЦД и ССХ» в процессе подготовки к предстоящему ЧКВ перед транспортировкой в рентген-хирургический блок.

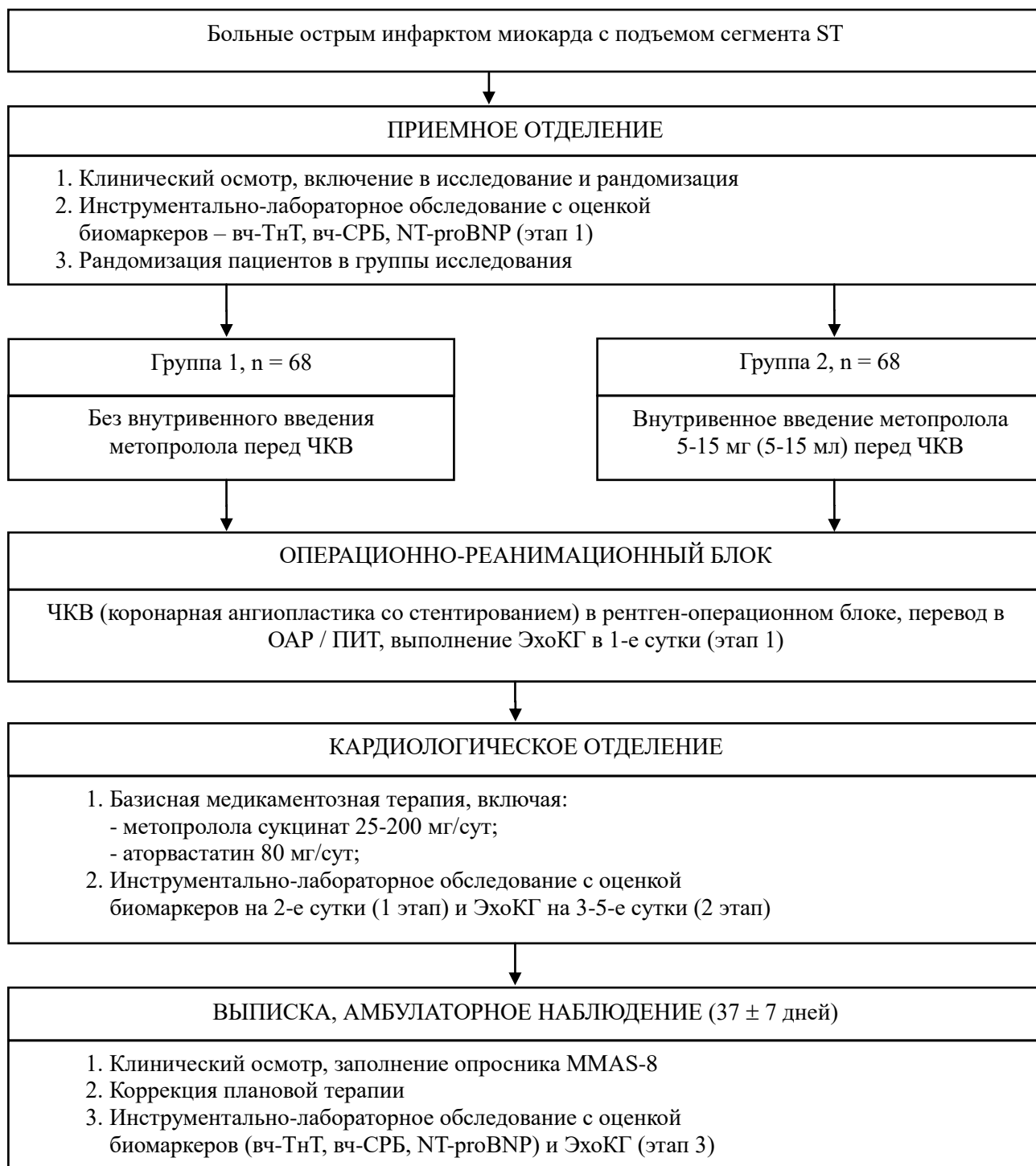


Рисунок 1 – Дизайн клинического исследования

Критерии включения: острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST до 12 часов; острая левожелудочковая недостаточность по Killip I или II классов; возраст 30 – 70 лет; информированное согласие пациента на участие в исследовании; успешное чрескожное вмешательство на инфаркт-зависимой артерии.

Критерии исключения: фибрилляция желудочков или устойчивая желудочковая тахикардия при поступлении в стационар или купированные на догоспитальном этапе; фибрилляция / трепетание предсердий при поступлении в стационар или купированные на догоспитальном этапе; атриовентрикулярная блокада I-III степени при поступлении в стационар; полная блокада ножек пучка Гиса при поступлении в стационар; имплантированный постоянный электрокардиостимулятор; дисфункция синусового узла; острая левожелудочковая недостаточность по Killip III или IV; систолическое артериальное давление менее 100 мм рт. ст.; частота сердечных сокращений менее 60 ударов в мин.; противопоказания к применению статинов, бета-адренергических блокаторов; беременность и период лактации; отказ пациента от участия в исследовании.

В первую группу (группа сравнения) вошли 68 пациентов с ИМпСТ, которые в рамках базисной медикаментозной терапии принимали аторвастатин 80 мг на стационарном этапе (10 ± 2 суток), затем 80 мг/сут на протяжении 27 ± 5 суток после выписки в постинфарктном периоде. Также эти пациенты получали сукцинат метопролола в таблетированной форме (25-200 мг/сут) на стационарном (10 ± 2 суток) и постинфарктном (27 ± 5) этапах, то есть на протяжении всего исследования – 37 ± 7 суток от начала ИМпСТ.

Во вторую группу (группа кардиопротекции) включены 68 лиц, которые однократно получили на этапе ПО внутривенную инъекцию метопролола в дозе 5-15 мг (5-15 мл) под контролем артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) перед проведением ЧКВ, с последующим переходом на сукцинат метопролола в таблетированной форме (25-200 мг/сут) на стационарном (10 ± 2 суток) и постинфарктном (27 ± 5) этапах; эти пациенты также получали аторвастатин 80 мг/сут на протяжении исследования 37 ± 7 (от 30 до 44) суток от начала ИМпСТ.

При поступлении пациента в ПО перед проведением ЧКВ в 1-е (этап 1) сутки и 2-е сутки после ЧКВ (этап 2), а также через 37 ± 7 дней (этап 3) от начала ИМпСТ у всех исследуемых лиц проведена иммуноферментным и иммунохемилюминесцентным методами оценка сывороточных уровней биомаркеров – высокочувствительного тропонина Т (вч-ТнТ, тест-система ROCHE ELECSYS, Швейцария), аминотерминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-проBNP, тест-система ROCHE COBAS, Швейцария), высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ, тест-система IMMULITE 1000 SIEMENS, Германия).

В рамках инструментальной диагностики в 1-е сутки после ЧКВ в условиях отделения анестезиологии и реанимации (ОАР) или палаты интенсивной терапии (ПИТ) кардиологического стационара (этап 1), затем на 3-5 сутки лечения после ЧКВ в кардиологическом стационаре (этап 2), а также через 37 ± 7 дней от начала ИМпСТ на амбулаторном этапе лечения выполнялась (этап 3) эхокардиография (ЭхоКГ) по общепринятой методике на ультразвуковой системе «Vivid E9 XDclear» (производитель GENERAL ELECTRIC, США). По окончании наблюдения также проводилось суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру на трехканальном регистраторе Medilog AR4 plus (производитель OXFORD MEDICAL, Великобритания) в амбулаторных условиях.

По данным ЭхоКГ в динамике устанавливали наличие и выраженность постинфарктного структурно-функционального ремоделирования ЛЖ. Констатировали у пациентов в постинфарктном периоде выраженное ремоделирование ЛЖ (ВРЛЖ) в соответствии с его эхокардиографическими маркерами [Берштейн Л.Л. и соавт., 2010; Flachskampf F. et al., 2011]: (1) увеличение индекса конечно-диастолического объема (ИКДО) левого желудочка (ЛЖ) сердца на 20 % и более от исходных величин – дилатация ЛЖ; (2) достижение индекса конечно-систолического объема (ИКСО) ЛЖ 35 мл/м² и более – систолическая дисфункция миокарда ЛЖ; достижение ФВ ЛЖ менее 40 % – систолическая дисфункция ЛЖ. По результатам суточного мониторинга ЭКГ по Холтеру через один месяц от начала ИМ были проанализированы нарушения ритма сердца (трепетание предсердий (ТП), фибрилляция предсердий (ФП), желудочковая тахикардия (ЖТ), фибрилляция желудочков (ФЖ), частая желудочковая экстрасистолия (ЖЭС) более 30 в час и / или 1000 в сутки) которые расценивались как электрокардиографические маркеры постинфарктного ремоделирования ЛЖ [Бокерия Л.А. и соавт., 2010]. Для серийной оценки сывороточных концентраций биомаркеров, именуемых в настоящем исследовании биохимическими маркерами постинфарктного ремоделирования ЛЖ [Fonseca F. et al., 2022; Ponikowska V. et al., 2022], – вч-ТнТ, NT-proBNP, вч-СРБ – у всех пациентов были взяты образцы цельной крови с последующей пробоподготовкой и анализом.

При анализе клинико-anamnestических характеристик пациентов установлено, что гендерные, возрастные, антропо- и физиометрические показатели (площадь поверхности тела, индекс массы тела, систолическое и диастолическое артериальное давление (АД), частота сердечных сокращений (ЧСС)), клинико-anamnestические данные (перенесенный ОКС в анамнезе), характеристики ИМ (локализация ИМ, длительность от начала болевого синдрома, класс острой недостаточности ЛЖ по Killip), коморбидный фон (стадии хронической болезни почек и скорости клубочковой фильтрации (СКФ), сахарный диабет 2 типа, гипертоническая болезнь, ожирение), вредные привычки (курение) между группами значимо не различались, все $p > 0,05$.

Статистическая обработка материала. Статистический анализ данных проводили с использованием лицензионного программного пакета STATISTICA 12.0 (производитель STATSOFT, США); SPSS 13.0 (производитель IBM, США). При анализе полученных результатов проверяли гипотезу о нормальности распределения данных. Непрерывные данные в случае нормального закона распределения представлены как среднее (M) \pm стандартное отклонение (SD); средние значения парных групп сравнивали с помощью t-теста Стьюдента. При отсутствии нормального распределения данных вычислялись медиана (Me), 25 % и 75 % перцентили [25 %; 75 %], различия между непараметрическими показателями оценивались с использованием методов Вилкоксона для зависимых выборок и Манна-Уитни для независимых выборок. Для сравнения нескольких групп данных применяли дисперсионный анализ и методы множественных сравнений. Для выявления ассоциаций между переменными использовали корреляционный анализ. Сравнение категориальных данных проводили с использованием анализа таблиц сопряженности типа $k \times m$. Уровни значимости (p) $< 0,05$ считали статистически достоверными. Оценку точности исследуемых лабораторных методов прогнозирования развития

ремоделирования ЛЖ осуществляли с помощью анализа характеристических кривых обнаружения (receiver operating curve, ROC) с вычислением показателей чувствительности, специфичности, площади под кривой (area under curve) и определением величины «отрезной точки» (cut-off value) для сывороточных уровней изучаемых биохимических маркеров. Многофакторный анализ между различными переменными, влияющими на исходы наблюдения проводили с использованием метода бинарной логистической регрессии.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время активно обсуждаются позиции внутривенного введения метопролола у пациентов с ОКС, при этом однозначный ответ о его влиянии на постинфарктное ремоделирование ЛЖ в международной научной литературе не представлен [Heusch G. et al., 2020].

В ходе настоящего исследования и последующего анализа данных мы также приняли во внимание недавно описанные (2017 – 2021 гг.) новые свойства инъекционного метопролола (связанные с конформацией β_1 -адренергических рецепторов, межрецепторным β_1 - и β_3 -взаимодействием, инициацией ряда внутриклеточных сигнальных механизмов), которые показаны в экспериментальных и клинических исследованиях: уменьшение миокардиального воспаления и стресса, ограничение зоны некроза, улучшение метаболизма в ишемизированных кардиомиоцитах [Cannavo A. et al., 2017; Small E. et al. 2017; Clemente-Moragon A. et al., 2020; Werhahn S. et al., 2021].

Нам важно было выбрать воспроизводимый в реальной отечественной практике инструментальный метод оценки структуры и функции сердца в динамике наблюдения в отличие от магнитно-резонансной томографии сердца, используемого в двух флагманских клинических исследованиях METOCARD-CNIC и EARLY-BAMI, и на этом основании нами были выбраны эхокардиографические маркеры ВРЛЖ у постинфарктных лиц.

При сопоставлении эхокардиографических маркеров ВРЛЖ у больных ИмпСТ (дилатация ЛЖ – ИКДО $> 20\%$ от исходных величин; систолическая дисфункция ЛЖ – ИКСО ЛЖ ≥ 35 мл/м² и ФВ ЛЖ $< 40\%$ по окончании наблюдения через 1 месяц) между исследуемыми группами с использованием анализа таблиц сопряженности нами отмечено (рисунок 2), что ИКДО ЛЖ $> 20\%$ от исходных значений имел место у 27% лиц первой группы против 12% пациентов второй группы (различие – 15% , $p = 0,0292$); ИКСО ЛЖ ≥ 35 мл/м² установлен у 50% лиц первой группы против 15% больных второй группы (различие – 35% , $p < 0,0001$), из них ИКСО ЛЖ ≥ 35 мл/м² сформирован de novo у 17 (25%) лиц первой группы против 5 (7%) больных второй группы (различие – 18% , $p < 0,0001$); ФВ ЛЖ менее 40% выявлена у 16% больных первой группы против 0% лиц второй группы (различие – 16% , $p = 0,0005$), из них ФВ ЛЖ $< 40\%$ сформировалась de novo у 6 (9%) пациентов первой группы против 0 (0%) у лиц второй группы (различие – 9% , $p = 0,0122$).

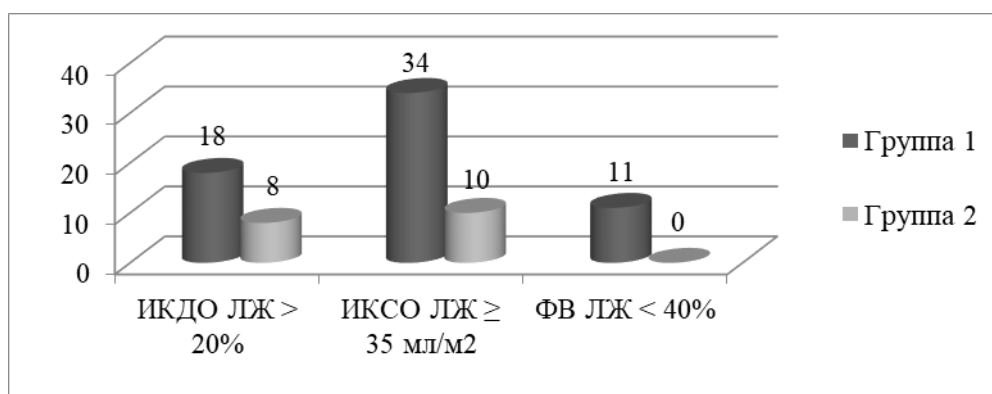


Рисунок 2 – Количество (n) выявленных эхокардиографических маркеров ВРЛЖ у постинфарктных лиц обеих групп

Результаты изучения различных исходов ремоделирования ЛЖ по данным ЭхоКГ и клинических исходов на основании анализа таблиц сопряженности у пациентов с ИМпСТ по завершении наблюдения изложены в таблице 1.

Так, ВРЛЖ в постинфарктном периоде de novo у лиц второй группы (7 %) развивалось достоверно реже, чем в первой группе (25 %) наблюдения на 18 % ($p = 0,0052$). В это же время пациентов с исходным ВРЛЖ и отрицательной динамикой по окончании наблюдения не оказалось (0%) в группе 2 против 13 % лиц в группе 1 ($p = 0,0019$).

Нами наблюдалась «реверсия» исходного ВРЛЖ – обратное ремоделирование ЛЖ – на фоне кардиопротекторной терапии у 28 % лиц второй группы в сравнении с 12 % пациентов первой группы со стандартным лечением (разница между группами – 16 %, $p = 0,0181$).

Таблица 1 – Клинико-эхокардиографические исходы у пациентов с ИМпСТ по окончании наблюдения

Исходы, n (%)	Группа 1 (n=68)	Группа 2 (n=68)	p
ВРЛЖ de novo	17 (25)	5 (7)	0,0052
Исходное ВРЛЖ с отрицательной динамикой	9 (13)	0 (0)	0,0019
Исходное ВРЛЖ с положительной динамикой (реверсия)	8 (12)	19 (28)	0,0181
Исходное ВРЛЖ без положительной динамики	7 (10)	4 (12)	0,3454
Без сформированного ВРЛЖ	28 (41)	40 (59)	0,0396
Аневризма ЛЖ	7 (10)	2 (3)	0,0846
Симптомная ХСН (ФК II-IV)	26 (38)	5 (6)	0,0240
Застойная ХСН (стадии II-III)	7 (10)	1 (2)	0,0268
Стабильная стенокардия (ФК II-III)	21 (30)	11 (16)	0,0432
Примечания: n – количество пациентов; p – уровень достоверности.			

Формирование ВРЛЖ по окончании наблюдения не выявлено в первой группе у 41 % лиц против 59 % пациентов второй группы (разница между группами – 18 %, $p = 0,0396$).

При анализе клинических исходов нами сопоставлены категории пациентов с ИМпСТ в исследуемых группах, у которых наряду с ВРЛЖ произошло становление ХСН с клиническими проявлениями (симптомы сердечной недостаточности при физической нагрузке и / или признаки застойных явлений по кругам кровообращения различной выраженности, в соответствии с их классификацией в отечественных клинических рекомендациях по ХСН) на протяжении периода наблюдения (1 месяц).

В таблице 1 также показано, что развитие симптомной ХСН (функциональные классы (ФК) II-IV) имело место у 6 % пациентов второй группы в сравнении с 38 % лиц первой группы (разница между группами – 32 %, $p = 0,0240$). Среди лиц с симптомной ХСН формирование застойной ХСН (стадии II-III) было выявлено у 2 % больных группы 2 против 10 % лиц группы 1 (разница между группами – 8 %, $p = 0,0268$). Постинфарктных больных стабильной стенокардией на уровне ФК II-III оказалось тоже значимо меньше во второй группе (16 %), чем в первой группе – (30%) (разница между группами – 14 %, $p = 0,0432$) по завершении клинического наблюдения.

Дополнительно мы оценивали в постинфарктном периоде эхокардиографические показатели диастолической дисфункции ЛЖ (по динамике величин соотношения пиковых скоростей трансмитрального кровотока E / A), гипертрофии миокарда ЛЖ (по динамике индекса массы миокарда ЛЖ) и регионарной сократимости миокарда ЛЖ (по динамике индекса нарушения движения стенок миокарда ЛЖ). Следовательно, нами продемонстрировано, что кардиопротекторная терапия у наблюдаемых пациентов была достоверно связана с улучшением диастолической функции миокарда ЛЖ на 25 % от исходных величин ($p = 0,0014$) и с восстановлением регионарной сократимости миокарда ЛЖ на 6 % от исходных значений ($p = 0,0112$) в динамике наблюдения.

По завершении постинфарктного наблюдения всем пациентам в рамках планового завершающего амбулаторного визита к кардиологу в качестве компонента инструментального обследования наряду со стандартной ЭКГ также выполнялось суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру. Результаты электрокардиографических данных представлены в таблице 2.

Так, суммарное количество жизнеопасных нарушений ритма (неустойчивая ЖТ, частая ЖЭС, пароксизмальная ФП), которые рассматриваются как электрокардиографические маркеры ремоделирования ЛЖ в постинфарктном периоде, оказалось на 12 % достоверно меньше во второй группе лиц (6 %) по сравнению с первой группой (18 %) больных, $p = 0,0332$.

Важно отметить, что в процессе амбулаторного наблюдения среди электрокардиографических маркеров постинфарктного ремоделирования ЛЖ – жизнеопасных аритмий – нами не были зарегистрированы устойчивые эпизоды ЖТ (более 30 сек при мониторировании ЭКГ) и пароксизмы ФЖ в обеих группах пациентов.

Таблица 2 – Нарушения ритма сердца у постинфарктных пациентов на протяжении амбулаторного наблюдения (37 ± 7 дней)

Показатели, n (%)	Группа 1, n=68	Группа 2, n=68	p
Пароксизмы ФП	6 (9)	2 (3)	0,1449
Частая ЖЭС (> 1000 в сутки)	3 (4)	1 (2)	0,3101
Неустойчивая ЖТ (< 30 секунд)	3 (4)	1 (2)	0,3101
Итого	12 (18)	4 (6)	0,0332
Примечания: n – количество пациентов; p – уровень достоверности.			

Далее нами изучена посредством серийных измерений сывороточная активность биохимических маркеров постинфарктного ремоделирования ЛЖ.

При поступлении пациентов в ПО и до проведения ЧКВ уровни вч-ТнТ между двумя группами по данным теста Манна-Уитни не различались ($p = 0,7325$), при этом уровни этого биомаркера через 24 часа после ЧКВ оказались достоверно выше в 2,3 раза в первой группе, чем во второй ($p = 0,0008$), что представлено на рисунке 3.

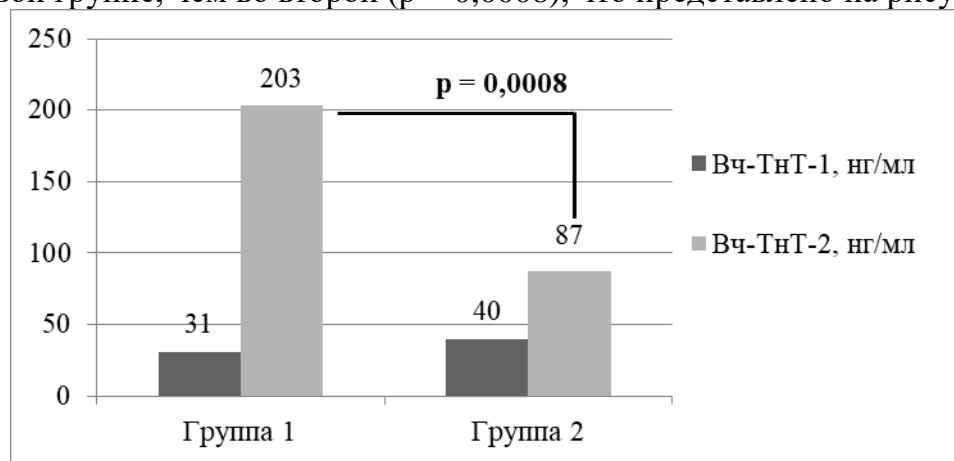


Рисунок 3 – Динамика концентраций вч-ТнТ (нг/мл) у лиц с ИМпST обеих групп при поступлении (вч-ТнТ-1) и через 24 часа после ЧКВ (вч-ТнТ-2)

При анализе уровней вч-СРБ показано в таблице 3, что исходные концентрации биомаркера при поступлении больных в клинику не различались ($p = 0,0913$).

Таблица 3 – Динамика сывороточных уровней вч-СРБ на трех этапах исследования

Показатели, Me [25 %; 75 %]	Группа 1, n = 68	Группа 2, n = 68	p
вч-СРБ ₁ , мг/л	5 [3; 7]	5 [4; 8]	0,0913
вч-СРБ ₂ , мг/л	24 [16; 34]	11 [9; 14]	< 0,0001
вч-СРБ ₃ , мг/л	4 [3; 5]	2 [1; 3]	< 0,0001
Примечания: биомаркер ₁ – величина показателя в первые сутки исследования; биомаркер ₂ – величина показателя на вторые сутки; биомаркер ₃ – величина показателя через один месяц; Me [25 %; 75 %] – медиана и перцентили; n – количество пациентов; p – уровень достоверности.			

На втором этапе (2-е сутки после ЧКВ) уровни биомаркера в обеих группах пациентов с острым ИМпСТ выросли существенно и в первой группе были достоверно выше, чем во второй группе исследования ($p < 0,0001$). На третьем этапе (через 37 ± 7 суток от начала ИМпСТ) уровни вч-СРБ сохранялись достоверно более высокими у пациентов в первой группе по сравнению со второй группой ($p < 0,0001$).

Далее, по данным таблицы 4, исходные уровни NT-proBNP у пациентов в острой фазе ИМпСТ при поступлении в ПО не имели существенных различий ($p = 0,3793$). На втором этапе (2-е сутки после ЧКВ) уровни NT-proBNP в двух группах увеличились существенно, при этом в первой группе оказались достоверно выше, чем во второй группе исследования ($p < 0,0001$). На третьем этапе (через 37 ± 7 суток после перенесенного ИМпСТ) концентрации NT-proBNP сохранялись значимо более высокими у больных в группе 1 по сравнению со группой 2 ($p < 0,0001$).

Таблица 4 – Сывороточные уровни NT-proBNP на трех этапах исследования

Показатели, Me [25 %; 75 %]	Группа 1, n = 68	Группа 2, n = 68	p
NT-proBNP ₁ , пг/мл	296 [150; 403]	219 [140; 414]	0,3793
NT-proBNP ₂ , пг/мл	618 [388; 1012]	314 [192; 599]	<0,0001
NT-proBNP ₃ , пг/мл	493 [277; 870]	197 [112; 309]	<0,0001
Примечания: биомаркер ₁ – величина показателя в первые сутки исследования; биомаркер ₂ – величина показателя на вторые сутки; биомаркер ₃ – величина показателя через один месяц; Me [25 %; 75 %] – медиана и перцентили; n – количество пациентов; p – уровень достоверности.			

С учетом существенного снижения качества жизни и негативного сердечно-сосудистого прогноза у пациентов, у которых развитие ВРЛЖ сопровождается манифестацией клинических проявлений ХСН на уровне ФК II и/или стадии 2а и выше, нам представилось важным установить отрезную точку (cut-off value) сывороточных концентраций NT-proBNP, определенных на этапе 1 (NT-proBNP₁) при поступлении в ПО до проведения ЧКВ, превышение которой указывает на высокий риск становления ВРЛЖ с клиническими проявлениями ХСН по завершению наблюдения через один месяц.

Результаты ROC-анализа (рисунок 4) демонстрируют «отрезную точку» NT-proBNP₁ величиной 324 пг/мл и значение площади под кривой, равное 0,81 (чувствительность – 0,71 и специфичность – 0,76), которое определяет очень хорошее (0,8 – 0,9) качество прогностической модели для применения в клинической практике.

С учетом влияния ренальной функции на сывороточные уровни NT-proBNP необходимо обозначить, что данная прогностическая модель построена на выборке пациентов с острым ИМпСТ и наличием следующих категорий СКФ: С1 – у 55 (40 %), С2 – у 68 (50 %), С3а – у 8 (6 %), С3б – у 5 (4 %) пациентов.

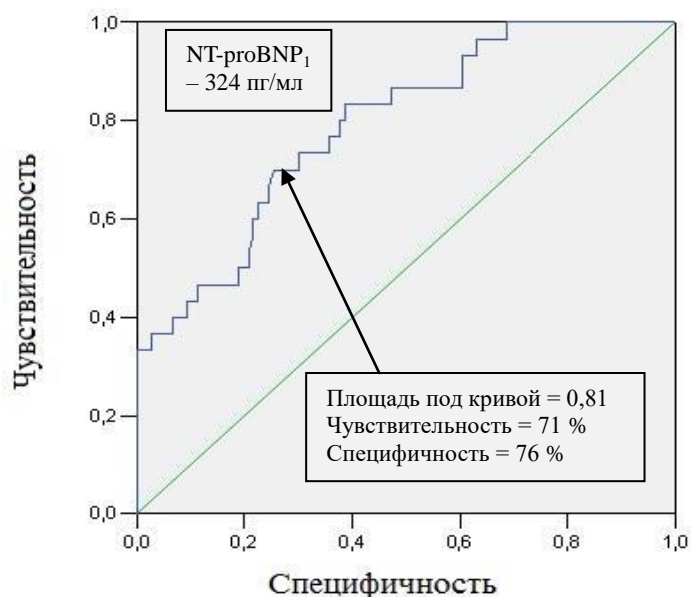


Рисунок 4 – Результаты ROC-анализа по прогнозированию ВРЛЖ с клиническими проявлениями ХСН с помощью показателя NT-proBNP₁ при поступлении пациентов в ПО до проведения ЧКВ

Методом анализа таблиц сопряжения нами установлена высокая сопряженность между NT-proBNP₁ более 324 пг/мл и становлением ВРЛЖ с клиническими проявлениями ХСН в постинфарктном периоде (1 месяц) как у лиц первой группы ($\chi^2 = 9,9$, $p = 0,0021$), так и второй группы ($\chi^2 = 7,4$, $p = 0,0183$).

На следующем этапе нами проведен многофакторный анализ для выявления переменных, влияющих на развитие ВРЛЖ с клиническими проявлениями ХСН. Так, нами построена модель бинарной логистической регрессии. Характеристика модели представлена в таблице 5.

Таблица 5 – Факторы, влияющие на развитие ВРЛЖ с клиническими проявлениями ХСН у больных в постинфарктном периоде (1 месяц)

Факторы	Exp (B)	95 % – ДИ для Exp (B)	p
NT-proBNP ₁ > 324 пг/мл	5,493	1,913 – 15,776	0,0021
вч-ТнТ ₁	1,036	1,005 – 1,069	0,0232
Сывороточный креатинин ₁	1,028	1,003 – 1,053	0,0291
Кардиопротекторная терапия	0,082	0,021 – 0,320	0,0001
ЧСС	0,998	0,954 – 1,004	0,9184

Примечания: Exp (B) – коэффициент регрессии; ДИ – доверительный интервал; p – уровень статистической значимости.

В качестве зависимой переменной в данной модели установлено ВРЛЖ с клиническими проявлениями ХСН. Независимыми переменными, диагностированными у пациентов на первом этапе при поступлении в ПО до

проведения ЧКВ, выступили: вч-ТнТ₁, NT-proBNP₁ более 324 пг/мл, сывороточный креатинин₁, применение кардиопротекции, ЧСС. Качество модели определено достоверно высоким ($\chi^2 = 49,5$, $p = 0,0001$).

Таким образом, при многофакторном анализе определено, что применение кардиопротекторной терапии и сывороточный уровень NT-proBNP₁ более 324 пг/мл у лиц в острой фазе ИМпСТ существенно влияют на формирование ВРЛЖ с клиническими проявлениями ХСН через один месяц. При этом уровень NT-proBNP₁ более 324 пг/мл повышает риск ВРЛЖ с клиническими проявлениями ХСН в 5,5 раз.

На основании полученных в многофакторном анализе данных, нами далее применен анализ таблиц сопряженности для изучения возможностей кардиопротекции у пациентов с ИМпСТ, у которых уровень NT-proBNP₁ оказался более 324 пг/мл при поступлении в ПО.

Нами установлено, что в категорию пациентов с уровнями NT-proBNP₁ более 324 пг/мл вошли все лица со сформированным через один месяц ВРЛЖ. Так, в группе 1 (группа сравнения) нами выявлено 46 (100 %) пациентов с уровнями NT-proBNP₁ более 324 пг/мл, из которых 26 (57%) лиц продемонстрировали в динамике наблюдения развитие ВРЛЖ с клиническими проявлениями ХСН. В группе 2 (группа кардиопротекции) нами определены 15 (100 %) больных ИМпСТ с уровнями NT-proBNP₁ более 324 пг/мл, из которых у 5 (33 %) лиц на протяжении одного месяца сформировалось постинфарктное ВРЛЖ с клиническими проявлениями ХСН. Следовательно, в первой группе пациентов с концентрациями NT-proBNP₁ более 324 пг/мл и сформированным ВРЛЖ с клиническими проявлениями ХСН оказалось на 24 % достоверно больше, чем во второй группе (57 % против 33 %, соответственно, $p = 0,0003$).

Необходимо отметить, что ни в вышеописанных исследованиях, ни в других одноцентровых клинических исследованиях по изучению внутривенного введения метопролола у больных ОКС, комплексная серийная оценка ключевых эхокардиографических показателей ремоделирования ЛЖ в сочетании с оценкой уровней вч-ТнТ (более точного маркера некроза миокарда, чем тропонин Т и креатинфосфокиназа, определенных у пациентов в исследованиях METOCARD-CNIC и EARLY-BAMI), вч-СРБ и NT-proBNP ранее не изучалась.

Данные корреляционного анализа в настоящем исследовании демонстрируют отчетливую взаимосвязь различной степени выраженности ($r = 0,3 - 0,7$; $p < 0,05$) между эхокардиографическими и биохимическими маркерами ремоделирования ЛЖ как при остром ИМпСТ так и в раннем постинфарктном периоде, что представляется высокоинформативным средством контроля за формированием постинфарктного ремоделирования ЛЖ.

Дополнительный научный интерес представила оценка влияния кардиопротекторной терапии на ВРЛЖ в зависимости от фармакоинвазивных реперфузионных стратегий у лиц в острой фазе ИМпСТ (анализ таблиц сопряженности). Так, среди пациентов, получивших при остром ИМпСТ догоспитальный тромболитический препарат перед ЧКВ, ВРЛЖ развилось через один месяц у 12 (52 %) из 23 лиц первой группы 1 и у 1 (4 %) из 25 больных второй группы; различие (48 %) между двумя группами оказалось достоверным ($p < 0,0001$). Среди пациентов без догоспитальной фибринолитической терапии, получивших в острой фазе ИМпСТ

первичное ЧКВ, ВРЛЖ было выявлено у 14 (31 %) из 45 лиц первой группы и у 4 (9 %) из 43 больных второй группы; различие (22 %) между двумя группами оказалось также значимым ($p = 0,0120$).

При оценке влияния почечной функции на процессы постинфарктного ремоделирования ЛЖ (анализ таблиц сопряженности) нами в каждой из двух исследуемых групп выделены больные острым ИМпСТ на этапе обследования в ПО с ренальной дисфункцией (при СКФ < 90 мкмоль / мл / $1,73 \text{ м}^2$) и сохраненной ренальной функцией (при СКФ ≥ 90 мкмоль / мл / $1,73 \text{ м}^2$). Так, в динамике наблюдения среди больных с ренальной дисфункцией ВРЛЖ сформировалось у 15 (37 %) из 41 лиц первой группы и у 5 (13 %) из 40 лиц второй группы; различие (24 %) между двумя группами достоверное ($p = 0,0021$). Среди пациентов с сохраненной ренальной функцией ВРЛЖ имело место у 11 (41 %) из 27 лиц первой группы и у 0 (0 %) из 28 больных второй группы; различие (41 %) между двумя группами также оказалось статистически значимым ($p = 0,0001$).

Также установлено, что между динамикой СКФ на протяжении одного месяца установлена обратная связь средней силы с динамикой ИКДО ЛЖ ($- 0,38$; $p = 0,0023$) и ИКСО ЛЖ ($- 0,39$; $p = 0,0014$), а также прямая связь средней силы с динамикой ФВ ЛЖ ($0,35$; $p = 0,0042$). Полученные данные свидетельствуют об отчетливой взаимосвязи между ренальной функцией и формированием ВРЛЖ у больных ИМпСТ на протяжении наблюдения.

Для оценки влияния наличия дополнительных ренальных эффектов при проведении кардиопротекторной терапии нами построена модель бинарной логистической регрессии, в которой зависимой переменной установлено сохранение СКФ (Δ СКФ не менее 0 мкмоль / мл / $1,73 \text{ м}^2$ в динамике наблюдения на протяжении 37 ± 7 дней); в качестве независимых переменных выступили: возраст, NTproBNP₁ (при поступлении в ПО), АСТ и общий билирубин, определенные на госпитальном этапе, применение кардиопротекторной терапии. Модель корректно сгруппировала 68 % исходов с сохраненной СКФ. Качество модели определено достоверно высоким ($\chi^2 = 37,9$, $p = 0,0002$). Характеристика модели представлена в таблице 6.

Таблица 6 – Факторы, влияющие на сохранение СКФ у пациентов с ИМпСТ

Факторы	Exp (B)	95% ДИ для Exp (B)	p
Возраст	0,931	0,882 – 0,982	0,0090
Кардиопротекторная терапия	3,027	1,278 – 7,168	0,0121
NT-proBNP ₁	0,997	0,995 – 0,999	0,0003

Примечания: Exp (B) – коэффициент регрессии; ДИ – доверительный интервал; p – уровень достоверности.

Таким образом, при многофакторном анализе определено, что возраст пациентов, применение кардиопротекторной терапии и значения NTproBNP₁ существенно влияют на сохранение СКФ. Применение кардиопротекторной терапии увеличивает вероятность сохранения СКФ в динамике наблюдения у пациентов с ИМпСТ в 3 раза ($p = 0,0121$).

Результаты настоящего исследования показали новые возможности медикаментозной профилактики развития ВРЛЖ у пациентов с ИМ, что может служить основанием для планирования крупномасштабных исследований, направленных на определение защитных механизмов инъекционного метопролола в ишемизированном и инфарцированном миокарде, изучение взаимодействия с высокодозной статинотерапией и другими кардиопротектными препаратами, профилактику крупных сердечно-сосудистых событий в больших когортах больных ИМ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в результате выполненного исследования у пациентов с ИМпST определено влияние кардиопротекторной терапии с использованием однократной внутривенной инъекции метопролола перед проведением ЧКВ и высокодозного перорального приема аторвастатина на протяжении одного месяца на эхокардиографические, электрокардиографические и биохимические маркеры постинфарктного ремоделирования левого желудочка.

Установлено, что сочетанное применение аторвастатина в дозе 80 мг/сут на протяжении одного месяца с однократной внутривенной инъекцией метопролола при остром ИМпST перед ЧКВ существенно снижает риск развития постинфарктного ВРЛЖ с клиническими проявлениями ХСН на фоне минимальной сывороточной активности биомаркеров миокардиального стресса, повреждения и воспаления, а также уменьшает количество жизнеопасных нарушений ритма сердца в постинфарктном периоде.

Выявлено, что сочетанное применение аторвастатина в дозе 80 мг/сут на протяжении одного месяца с однократной внутривенной инъекцией метопролола при остром ИМпST перед ЧКВ обуславливает отчетливый эффект по сохранению СКФ.

Установлено, что комплексная динамическая оценка кардиальных биомаркеров и показателей эхокардиографического исследования в течение месяца после перенесенного ИМпST является высокоинформативным средством контроля за эффективностью кардиопротекторной терапии.

ВЫВОДЫ

1. Применение однократной инъекции внутривенного метопролола перед чрескожным коронарным вмешательством в острой фазе инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST на фоне высокодозной терапии аторвастатином (80 мг/сут) на протяжении одного месяца способствует уменьшению выраженности эхокардиографических проявлений постинфарктного ремоделирования левого желудочка через один месяц после индексного события. Частота дилатации левого желудочка, определенной в динамике по индексу конечно-диастолического объема, снизилась на 15 % ($p = 0,0292$); частота систолической дисфункции левого желудочка, определенной в динамике по индексу конечно-систолического объема, снизилась на 35% ($p < 0,0001$); частота систолической дисфункции левого желудочка, определенной по фракции выброса, снизилась на 16 % ($p = 0,0005$).

2. Применение однократной инъекции внутривенного метопролола перед чрескожным коронарным вмешательством на фоне высокодозной терапии аторвастатином (80 мг/сут) на протяжении одного месяца после индексного события связано с уменьшением частоты симптомной на 32 % ($p = 0,0240$) и застойной – на 8 % ($p = 0,0268$) сердечной недостаточности, а также стабильной стенокардии на уровне II и III функциональных классов на 14 % ($p = 0,0432$) в постинфарктном периоде.

3. Применение однократной инъекции внутривенного метопролола перед чрескожным коронарным вмешательством на фоне высокодозной терапии аторвастатином (80 мг/сут) на протяжении одного месяца после индексного события ассоциировано со снижением частоты жизнеопасных нарушений ритма сердца (пароксизмы фибрилляции предсердий, частая желудочковая экстрасистолия, эпизоды неустойчивой желудочковой тахикардии) в постинфарктном периоде на 12 % ($p = 0,0332$).

4. Применение однократной инъекции внутривенного метопролола перед чрескожным коронарным вмешательством на фоне высокодозной терапии аторвастатином (80 мг/сут) на протяжении одного месяца определяет снижение уровней биохимических маркеров постинфарктного ремоделирования левого желудочка (высокочувствительный тропонин T, высокочувствительный C-реактивный белок, аминотерминальный фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида) через одни сутки ($p < 0,001$) и через один месяц ($p < 0,0001$), а также сохранение скорости клубочковой фильтрации.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендовано использовать в качестве компонента лабораторно-инструментального обследования в острой фазе инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST определение сывороточных концентраций маркера миокардиального стресса – NT-proBNP.

2. Рекомендовано констатировать существенное повышение риска развития выраженного постинфарктного ремоделирования левого желудочка с наличием клинических проявлений сердечной недостаточности при исходном сывороточном

уровне NT-proBNP, превышающем 324 пг / мл в острой фазе инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST.

3. Рекомендовано использовать (при отсутствии противопоказаний) однократную внутривенную инъекцию метопролола перед чрескожным коронарным вмешательством в сочетании с высокодозной терапией аторвастатином (80 мг/сут) на протяжении одного месяца после индексного события у пациентов с исходным уровнем NT-proBNP более 324 пг/мл в острой фазе инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST для снижения риска развития выраженного ремоделирования левого желудочка с наличием клинических проявлений сердечной недостаточности, а также для сохранения скорости клубочковой фильтрации.

СПИСОК НАУЧНЫХ СТАТЕЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Применение внутривенных форм бета-адреноблокаторов при остром коронарном синдроме. **Астраханцева И.Д.**, Урванцева И.А., Николаев К.Ю. Атеросклероз. 2017; 13(2): 50-54. (ВАК)

2. Патофизиологические и клинические аспекты кардиопротекции аторвастатином в высоких дозах у пациентов с острым коронарным синдромом. **Астраханцева И.Д.**, Урванцева И.А., Воробьев А.С. и др. Атеросклероз. 2018; 14(3): 78-83. <https://doi.org/10.15372/ATER20180312> (ВАК)

3. Роль миокардиального стресса и воспалительного ответа в формировании постинфарктного ремоделирования миокарда. Воробьев А.С., Коваленко Л.В., Николаев К.Ю., Урванцева И.А., **Астраханцева И.Д.** и др. Вестник СурГУ. Медицина. 2020; 1 (43): 66-74. <https://doi.org/10.34822/2304-9448-2020-1-66-74>. (ВАК)

4. Оценка клинической эффективности кардиопротекторной терапии у пациентов с острым инфарктом миокарда. **Астраханцева И.Д.**, Воробьев А.С., Николаев К.Ю. и др. Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». 2021; 10(3):493-503. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2021-10-3-493-503>. (ВАК, Scopus)

5. Влияние инъекционного метопролола на фоне высокодозной терапии статинами на некоторые маркеры раннего ремоделирования миокарда при остром коронарном синдроме. **Астраханцева И.Д.**, Николаев К.Ю., Воробьев А.С. и др. Атеросклероз. 2022; 18(1):46-55. <https://doi.org/10.52727/2078-256X-2022-18-1-46-55>. (ВАК)

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД – артериальное давление

ВРЛЖ – выраженное ремоделирование левого желудочка

вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок

вч-ТнТ – высокочувствительный тропонин Т

ДИ – доверительный интервал

ЖТ – желудочковая тахикардия

ЖЭС – желудочковая экстрасистолия

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИКДО ЛЖ – индекс конечно-диастолического объема левого желудочка

ИКСО ЛЖ – индекс конечно-систолического объема левого желудочка

ИМ – инфаркт миокарда

ИМпST – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST

ЛЖ – левый желудочек сердца

ОАР – отделение анестезиологии и реанимации

ОКС – острый коронарный синдром

ПИТ – палата интенсивной терапии

ПО – приемное отделение

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

ТП – трепетание предсердий

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ФЖ – фибрилляция желудочков

ФК – функциональный класс

ФП – фибрилляция предсердий

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиография

ЭхоКГ – эхокардиография

Exp (B) – коэффициент регрессии

M – среднее значение

Me – медиана

NT-proBNP – N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, аминокотерминальный фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида

p – уровень статистической достоверности различий между признаками

ROC-анализ – receiver operating curves, анализ характеристических кривых обнаружения

SD – стандартное отклонение

β-АБ – бета-адренергический блокатор

EARLY-BAMI – Early Intravenous Beta-Blockers in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Before Primary Percutaneous Coronary Intervention Study

METOCARD-CNIC – Effect of Metoprolol in Cardioprotection During an Acute Myocardial Infarction Study

Автор выражает особую благодарность Урванцевой Ирине Александровне, канд. мед. наук, доценту, заведующему кафедрой кардиологии Медицинского института БУ ВО ХМАО – Югры «Сургутский государственный университет», главному врачу БУ ХМАО – Югры «Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии» за предоставление возможности выполнять данное исследование на клинической базе кафедры и использовать полученные материалы в настоящей диссертации. Исследователь выражает также особую благодарность научному руководителю, д-ру мед. наук, профессору Николаеву Константину Юрьевичу за консультативную и моральную поддержку на протяжении всего периода исследования, помощь в статистической обработке материала, формировании дизайна диссертационной работы, а также за помощь в интерпретации и оформлении полученных результатов научной работы. Слова признательности автор адресует заведующему кардиологическим отделением № 1 Сеитову Алексею Александровичу за помощь в организации клинического исследования на базе отделения. Вместе с этим исследователь благодарит Гунченко Наталью Дмитриевну, заведующего отделением функциональной диагностики, за помощь в организации проведения функциональных методов исследования: эхокардиографии и мониторинга ЭКГ по Холтеру. Дополнительно автор выражает благодарность Шепиловой Ирине Борисовне, заведующему отделением клинко-диагностической лаборатории, за возможность выполнения стандартных и иммуноферментных лабораторных методов исследования биохимических кардиальных маркеров.