

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ «ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ИНСТИТУТ ЦИТОЛОГИИ И ГЕНЕТИКИ СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК»

БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ХАНТЫ-
МАНСИЙСКОГО АВТОНОМНОГО ОКРУГА – ЮГРЫ «СУРГУТСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

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

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Николаев Константин Юрьевич

Новосибирск – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ: ПОСТИНФАРКТНОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА: МЕХАНИЗМЫ, МАРКЕРЫ И КАРДИОПРОТЕКЦИЯ	16
1.1 Ишемическая кардиомиопатия и сердечная недостаточность в постинфарктном периоде: состояние проблемы	16
1.2 Постинфарктное ремоделирование левого желудочка: определение и характеристика	17
1.3 Роль классических и «новых» эффектов бета- адренергических блокаторов при остром инфаркте миокарда	28
1.4 Роль гиполипидемических и нелипидных (плейотропных) эффектов статинов при остром инфаркте миокарда	38
1.5 Роль лабораторно-инструментальных маркеров в оценке прогноза и эффективности лечения пациентов с острым инфарктом миокарда	45
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	48
2.1 Общая характеристика клинического исследования	48
2.2 Дизайн клинического исследования	49
2.3 Клиническая характеристика наблюдаемых пациентов	52
2.4 Инвазивные инструментальные методы исследования	54
2.5 Неинвазивные инструментальные методы исследования ..	56
2.6 Лабораторные методы исследования	59
2.7 Характеристика фармакоинвазивных лечебных стратегий	60
2.8 Характеристика медикаментозного лечения пациентов на	

госпитальном и амбулаторном этапах	63
2.9 Статистический анализ данных исследования	66
2.10 Благодарности	67
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	69
3.1 Анализ динамики эхокардиографических маркеров ремоделирования левого желудочка	69
3.2 Анализ электрокардиографических маркеров ремоделирования левого желудочка у пациентов в острой фазе инфаркта миокарда и в постинфарктном периоде	77
3.3 Анализ клинико-лабораторных показателей и биохимических маркеров ремоделирования левого желудочка	79
3.4 Изучение ассоциаций между эхокардиографическими и биохимическими маркерами постинфарктного ремоделирования левого желудочка и кардиопротекторной терапией	86
3.5 Клинический случай успешной кардиопротекторной терапии у пациентки с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST	97
ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	102
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	114
ВЫВОДЫ	115
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	117
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	118
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	124
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА	156

ВВЕДЕНИЕ

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 [86].

Процесс «растяжения» зоны некроза развивается на протяжении 72 часов от начала ИМ и определяет развитие раннего ремоделирования ЛЖ, которое (при отсутствии своевременной реваскуляризации миокарда и его защиты от ишемического и реперфузионного повреждения) неизбежно приводит к позднему ремоделированию ЛЖ в более поздние сроки. Постинфарктное ремоделирование ЛЖ является ключевым моментом формирования и прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН) у больных ИБС [90,91].

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 [204].

Проблема диагностики ремоделирования ЛЖ у пациентов с острым ИМ и в постинфарктном периоде продолжает оставаться одной из важнейших в современной кардиологии. На протяжении последнего десятилетия активно обсуждаются ультразвуковые (эхокардиография – ЭхоКГ), радионуклидные (сцинтиграфия миокарда), лучевые (магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца) методы диагностики нарушений структуры и функции сердца, электрокардиографические и электрофизиологические методы диагностики нарушений ритма сердца (стандартная электрокардиограмма (ЭКГ), суточное мониторирование ЭКГ

по Холтеру, векторное ЭКГ – картирование миокарда), а также лабораторные методы диагностики биохимических нарушений в миокарде (оценка сывороточных и плазменных уровней биомаркеров) в ходе его постинфарктного ремоделирования [86,91].

Использование указанных возможностей в реальной практике продолжает оставаться ограниченным. Это связано с отсутствием единого мнения о выборе конкретного инструментального или лабораторного метода, либо их сочетанного применения; нет четко сформулированных подходов к применению данных методов для ранней идентификации больных ИМ высокого риска развития выраженного ремоделирования ЛЖ [86,91,153].

Остаются недостаточно изученными подходы к оценке эффективности лечения постинфарктных пациентов с использованием инструментальных и лабораторных показателей ремоделирования ЛЖ [29,104,115].

Сохраняется актуальность выбора метода кардиопротекции (защиты миокарда) в острой фазе ИМ для профилактики развития выраженного ремоделирования ЛЖ. Наиболее часто используемыми фармакологическими препаратами по защите миокарда от его ишемического и реперфузионного повреждения при остром коронарном синдроме (ОКС) выступают: аденозин, нитраты, опиоиды, антиоксиданты, пролифераторы пероксисом, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), бета-адренергические блокаторы (β -АБ), статины, противовоспалительные препараты, генные и клеточные препараты и др. [86,204,217].

По-прежнему активно обсуждаются позиции инъекционного метопролола у пациентов с 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 [63,217].

Таким образом, изучение проблемы профилактики 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 β -АБ изучались только в контексте влияния на риски сердечно-сосудистой смерти и повторного ИМ, а эффекты по профилактике ремоделирования ЛЖ не рассматривались в протоколах исследований [39,76,99,102,108,152,183,196,201].

В современных же клинических рекомендациях по ведению больных острым ИМпСТ в качестве показаний к использованию внутривенной инъекционной формы метопролола при ИМпСТ не обозначены подходы по профилактике ремоделирования ЛЖ и ХСН у пациентов в постинфарктном периоде [1,10,26,30,32,111,193,197].

В современную эпоху проведено два крупных исследования METOCARD-CNIC и EARLY-BAMI, посвященных изучению эффектов внутривенного введения метопролола у больным ИМ перед ЧКВ, с противоречивыми результатами [150].

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, высокочувствительного 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 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 сердца 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.

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.

Биохимические исследования выполнены в клинко-диагностической лаборатории, имеющей стандартизацию по внутреннему и внешнему контролю качества.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием современных и адекватных поставленным задачам методов статистического анализа на современном программном обеспечении (Statistica 12.0, SPSS 13.0).

Объем выборки наблюдаемых лиц, соответствующей решению поставленных задач исследования, вычислен по формуле M. Bland [40]:

$$n = [A + B]^2 * [(p_1 * (1 - p_1) + (p_2 * (1 - p_2)))] / [p_1 - p_2]^2,$$

где n = объем выборки пациентов каждой группы,

p_1 – известная частота результата,

p_2 – ожидаемая частота результата,

$p_1 - p_2$ – клинически значимое различие частот,

A – уровень статистической достоверности,

B – мощность выборки.

Известная частота (p_1) развития ремоделирования ЛЖ у пациентов в постинфарктном периоде варьирует от 24,0% до 33,0% [25,75,91], на этом основании установим $p_1 = 33,0\%$ (0,3).

Ожидаемая частота (p_2) формирования ремоделирования ЛЖ у пациентов в постинфарктном периоде на фоне исследуемого режима терапии (внутривенное инъекционное введение метопролола в сочетании с высокой дозой аторвастатина) нами предположена на основании клинических исследований, посвященных профилактике ремоделирования ЛЖ у лиц с ИМ с использованием других лекарственных средств [81,123], которая варьирует в пределах 10,0 – 15,0 %, следовательно предположим, что $p_2 = 10,0\%$ (0,1).

Клинически значимое различие частот ($p_1 - p_2$) представляет собой ожидаемую от исследуемого терапевтического эффекта разницу между известной и ожидаемой частотами $(0,3 - 0,1) = 0,2$.

Уровень статистической достоверности (A) величиной 5 % (то есть $p = 0,05$) представляет значение 1,96.

Мощность выборки (B) величиной 80 % представляет значение 0,84.

Подставляя данные значения в формулу, произведем расчет:

$$n = [1,96 + 0,84]^2 * [(0,3 * (1 - 0,3) + (0,1 * (1 - 0,1)))] / [0,3 - 0,1]^2 = 59$$

Общий объем выборки = $59 + 59 = 118$ пациентов.

Таким образом, выборка из 118 наблюдений представляется достаточной для того, чтобы выявить эффект по снижению частоты развития ремоделирования ЛЖ на 20 % во второй группе (группа кардиопротекции) в сравнении с первой группой (группа сравнения) пациентов с мощностью 80 % и уровнем статистической достоверности 5 % для полученных результатов исследования.

В настоящее исследование исходно было последовательно включено 136 пациентов (18 – дополнительно) ввиду возможного риска их «выпадения» из наблюдения по критериям исключения, самостоятельного

прекращения участия в исследовании или по иным непредвиденным причинам.

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).

Внедрение результатов исследования

Результаты и практические рекомендации диссертационной работы используются в НИИТПМ – филиале ИЦиГ СО РАН при консультативной работе врачей-терапевтов и врачей-кардиологов, при стационарном лечении больных острым коронарным синдромом в терапевтическом и кардиологических отделениях клиники НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН. Также полученные результаты диссертации используются на этапе стационарного лечения пациентов с инфарктом миокарда в приемном и кардиологических отделениях, в работе консультативного кардиологического отделения у больных на постинфарктном этапе в БУ ХМАО – Югры «ОКД «ЦД и ССХ». Материалы и выводы диссертации используются в учебном процессе НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН по программам последипломной подготовки.

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.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ: ПОСТИНФАРКТНОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА: МЕХАНИЗМЫ, МАРКЕРЫ И КАРДИОПРОТЕКЦИЯ

1.1 Ишемическая кардиомиопатия и сердечная недостаточность в постинфарктном периоде: состояние проблемы

Последние десятилетия ознаменовались существенными достижениями в фармакотерапии и инвазивном лечении сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), что благоприятно отразилось на показателях кардиоваскулярной заболеваемости и смертности в РФ и в мире [15,22,27,86,147].

Однако по-прежнему ССЗ составляют более 50 % от общей смертности в российской популяции (846 случаев на 100 000 человек в 2020 году) и представляют одну из основных причин госпитализации и потери трудоспособности. Доля ССЗ атеросклеротического генеза в структуре смертности населения РФ сохраняется высокой, при этом первое место приходится на ИБС [15].

Наибольший вклад в показатели смертности от ИБС вносят ее острые формы, включающие ИМ и нестабильную стенокардию. Категория постинфарктных пациентов остается одной из наиболее тяжелых среди лиц с очень высоким и экстремальным кардиоваскулярным риском и характеризуется, при отсутствии адекватных лечебных подходов, неизбежным становлением у этих лиц ХСН [2,22,90,91].

Актуальность проблемы ХСН за последние годы в развитых странах существенно увеличилась: в РФ за 16 лет достоверно выросло число пациентов с ХСН – от 4,9 % (1998 г.) до 10,2 % (2014 г.), при этом в США за 30 лет смертность по поводу острой / декомпенсированной ХСН выросла в 4 раза [24,33].

Европейские и американские эпидемиологические исследования последних лет (2017 – 2018 гг.) показывают, что 2-летняя выживаемость от

ХСН ниже аналогичных показателей ряда онкологических заболеваний (рак простаты, легких, мочевого пузыря и колоректальный рак) [135,140].

Патофизиологической и патоморфологической основой ХСН у больных ИБС является «ишемическая кардиомиопатия». Данный феномен, впервые описанный в 1970 г. G. Burch et al., характеризуется развитием у пациентов с хронической ИБС структурных изменений миокарда со снижением его функционального резерва. В развитии «ишемической кардиомиопатии» важная роль отводится взаимосвязанным процессам гибернации, оглушения, рубцевания и ремоделирования миокарда; имеет место также «ишемическая подготовка» или «ишемическое прекондиционирование», представляющая изменения механических и электрических свойств миокарда при повторяющихся эпизодах его ишемизации [49].

Ключевым моментом в патогенезе ишемической кардиомиопатии у больных ИБС является «ремоделирование миокарда». Так, в 80-х годах XX века «ремоделирование миокарда» впервые определено N. Sharp как патоморфологическое состояние сердца, которое развивается вследствие перенесенного ИМ; миокардитов; на фоне хронической перегрузки давлением (стеноз аортального клапана, артериальная гипертензия), объемом (митральная / трикуспидальная регургитация); а также при идиопатической дилатационной кардиомиопатии. Несмотря на различия в этиологии и патогенезе этих заболеваний, некоторые молекулярные, биохимические и механические процессы, приводящие к выраженным нарушениям структуры и функции сердца, во многом схожи [184].

1.2 Постинфарктное ремоделирование левого желудочка: определение и характеристика

В 1990 г. M. Pfeffer и E. Braunwald охарактеризовали развитие постинфарктных изменений структуры и функции ЛЖ сердца как его

«постинфарктное ремоделирование». Данный термин в последующем получил повсеместное распространение в международной литературе и стал общепризнанным [159].

Постинфарктное ремоделирование ЛЖ представляет собой процесс прогрессирующей структурной и функциональной перестройки его миокарда и камеры вследствие наличия участка постинфарктного некроза и формирующегося рубца, что приводит к нарушению геометрии, систолической и диастолической дисфункции ЛЖ. Данный механизм затрагивает не только непосредственно зону инфаркта, но и пограничную зону, гибернированный миокард и даже неинфарцированные зоны миокарда. На тканевом и клеточном уровнях в механизмах переустройства участвуют кардиомиоциты, эндотелиальные и гладкомышечные клетки, мелкие ветви коронарных артерий, фибробласты и внеклеточный матрикс миокарда. В становлении постинфарктного ремоделирования ЛЖ, как правило, выделяют два периода – ранний и поздний [49,159,184,].

Раннее ремоделирование ЛЖ. Процесс «растяжения» зоны некроза развивается в сроки до 72 часов (трех суток) от начала ИМ, что ведет к искажению геометрии ЛЖ, непропорциональному истончению и дилатации вовлеченных в ИМ сегментов, в ряде случаев – их аневризматического расширения. Следует отличать данный патофизиологический процесс от «распространения» зоны некроза вследствие развития нового ИМ, который приводит к дополнительному увеличению площади поврежденного миокарда [159,213].

Позднее ремоделирование ЛЖ развивается в сроки более 72 часов от начала ИМ и охватывает прогрессирующий процесс общей дилатации ЛЖ. Существенное место в развитии позднего ремоделирования ЛЖ отводится описанным выше процессам растяжения зоны ИМ. Наличие выраженного растяжения зоны некроза в периоде раннего ремоделирования миокарда в 4 – 6 раз чаще приводит к значимой глобальной дилатации ЛЖ спустя 1 – 12 месяцев после перенесенного ИМ. Некоторые авторы рассматривают

растяжение и выпячивание зоны некроза, нарастание асинхронии миокардиоцитов, региональную и локальную деформацию сегментов ЛЖ на ранних этапах в качестве ключевых пусковых факторов развития позднего ремоделирования миокарда ЛЖ [159,184,213].

Эти процессы способствуют развитию гипертрофии миокарда ЛЖ и диастолической перегрузке его камеры вследствие увеличения нагрузки на неповрежденные участки миокарда. Этот механизм служит основой для формирования глобальной дилатации ЛЖ, изменения его геометрии из близкой к эллипсоидной в подобную сферической или цилиндрической. Все это в совокупности усугубляет ишемию миокарда и замыкает патологический круг. Последние исследования показывают, что локальное воспаление в зоне ИМ играет определенную роль в становлении глобальной дилатации ЛЖ. При этом также имеют значение воспалительные процессы, протекающие в пограничной зоне, неповрежденных участках миокарда и эпикардиальных артериях [86,91,159].

Необходимо отметить также важную роль «гибернированного» и «оглушенного» миокарда в развитии позднего ремоделирования ЛЖ [106,213].

Роль «гибернации» в ремоделировании миокарда. Термином «гибернированный миокард» определяют состояние длительной гипоперфузии участков миокарда с нарушением региональной сократительной способности, но возможным полным или частичным восстановлением функции после реперфузии. В гибернированном миокарде отсутствуют типичные биохимические маркеры ишемии (избыток лактата и креатинкиназы, истощение запасов аденозинтрифосфата (АТФ)), несмотря на значимую гипоперфузию, что связано с резервной регуляцией биохимических процессов и механической функции этого участка. В этой зоне характерны ультраструктурные изменения миокардиоцитов (нарушение состава сократительных белков, потеря саркомеров, деформация ядер, дезорганизация цитоскелета и апоптоз миокардиоцитов), лишь часть из

которых обратимы при реваскуляризации миокарда. Сегменты гибернированного миокарда могут подвергаться процессам фиброзированию и растяжения, аналогичным растяжению зоны ИМ, и тем самым служить субстантивным компонентом ремоделирования ЛЖ [106].

Роль «оглушения» в ремоделировании миокарда. Термином «оглушенный миокард» принято обозначать дисфункцию миокарда, которая сохраняется после реперфузии, несмотря на восстановление нормальных или близких к нормальным уровней коронарного и коллатерального кровотока. Нарушение региональной сократимости вследствие «оглушения» участков миокарда может приводить к дополнительному увеличению рабочей нагрузки на незатронутые инфарктом сегменты и, таким образом, способствовать ремоделированию ЛЖ. Возможность растяжения участка «оглушенного» миокарда, в отличие от «гибернированного», мало исследована [106,126].

Постинфарктное ремоделирование миокарда как адаптивный и дезадаптивный процесс. Рассмотренные выше механические и нейрогуморальные процессы обеспечивают образование сложного комплекса разнообразных внутриклеточных сигналов, которые могут быть условно подразделены на адаптивные и дезадаптивные. Первые из них способствуют выживанию миокардиоцитов и развитию гипертрофии, вторые – стимулируют апоптоз (программированную гибель) клеток сердечной мышцы. В случае преобладания процессов дезадаптивной стимуляции имеет место «дезадаптивный вариант» ремоделирования миокарда, при котором достаточно быстро развиваются глобальная дилатация и систолическая дисфункция ЛЖ [188].

К дезадаптивным стимулам ремоделирования могут быть отнесены:

- ангиотензин II, приводящий к активации апоптоза и интрамиокардиального фиброза;
- альдостерон, также связанный с нарастанием фиброза миокарда;
- фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- α), который в высоких

концентрациях приводит к увеличению выработки свободных кислородных радикалов, увеличению оксидативного стресса, что, в свою очередь, стимулирует процессы фиброза;

- эндотелин наряду с выраженной вазоконстрикцией оказывает прямой апоптоз-стимулирующий эффект на миокардиоциты;

- повышенная активность системы матриксных металлопротеиназ (ММП), особенно ММП-9, и нарушение баланса между активностью ММП и их тканевых ингибиторов (ТИМП), особенно ТИМП-1 и ТИМП-2;

- трансформирующий фактор роста бета (ТФР- β), который является мощным профибротическим медиатором, также может проявлять выраженные апоптоз-стимулирующие свойства.

Адаптивные факторы при ремоделировании ЛЖ включают в себя:

- ФНО- α в низких концентрациях совместно со стимуляцией выработки кардиотрофина-1 и активацией рецептора gp-130 на кардиомиоцитах приводит к развитию гипертрофии ЛЖ;

- инсулиноподобный фактор роста стимулирует протеинкиназу В, что приводит к замедлению процессов апоптоза.

Кальцинеурин, протеинкиназа А, кальций-кальмодулин-зависимая киназа 2 типа – новые сигнальные факторы и медиаторы процессов гипертрофии и ремоделирования миокарда, их роль в настоящее время уточняется [208].

Постинфарктное ремоделирование ЛЖ как следствие комбинированной перегрузки объемом и давлением. У больных, перенесших ИМ, основные патофизиологические изменения в ЛЖ могут быть представлены как серия прогрессирующих неблагоприятных событий, включающих [214]:

- 1) формирование несокращающегося и потенциально расширяющегося участка некротической / рубцовой ткани;

- 2) образование перегрузки ЛЖ объемом вследствие расширения сегмента (-ов) ЛЖ;

3) на более поздних этапах – становление перегрузки ЛЖ давлением, гемодинамически связанной с его перегрузкой объемом.

Таким образом, постинфарктное ремоделирование ЛЖ является результатом комбинированной перегрузки ЛЖ объемом и давлением. В соответствии с теорией «напряжения стенок» (myocardial stress theory), устойчивая перегрузка ЛЖ объемом обеспечивает повышение диастолического напряжения стенок ЛЖ, что стимулирует рост кардиомиоцитов в длину с развитием эксцентрической гипертрофии и дилатации ЛЖ. При перегрузке ЛЖ давлением характерно увеличение систолического напряжения стенок ЛЖ, что способствует росту кардиомиоцитов в толщину с соответствующим развитием концентрической гипертрофии ЛЖ. В соответствии с законом Лапласа, при увеличении толщины стенки ее напряжение снижается, то есть в случае адекватной концентрической гипертрофии ЛЖ исходно повышенное систолическое напряжение стенок ЛЖ нивелируется в процессе гипертрофии, и в механическом отношении ЛЖ остается компенсированным [192].

В случае же, когда гипертрофия ЛЖ становится неадекватной, систолическое напряжение его стенок остается повышенным, что является одной из предпосылок развития его декомпенсации. При постинфарктном ремоделировании структурные изменения стенок и камеры ЛЖ характеризуются комбинацией особенностей, присущих тем, которые рассмотрены выше для перегрузки и объемом, и давлением. Здесь следует, однако, отметить, что одними механическими факторами (перегрузка объемом / давлением, повышение диастолического / систолического напряжения стенок) механизмы развития постинфарктного ремоделирования ЛЖ не исчерпываются. Так, многочисленные исследования нейрогуморальных и молекулярных механизмов ремоделирования миокарда существенно дополнили теорию «напряжения стенок» ЛЖ [5,192,214].

Роль воспалительного ответа при остром ИМ. В настоящее время активно развивается и совершенствуется воспалительная теория атерогенеза.

Уже с начальных этапов формирования атеросклероза артерии и до момента повреждения атеросклеротической бляшки и вовлечения миокарда в патологический процесс отмечена активность локального воспалительного ответа в сосудистой эндотелии. В данном случае в воспалительный процесс вовлекаются несколько типов иммунокомпетентных клеток, в первую очередь нейтрофилы, моноциты, Т- и В-лимфоциты, тучные клетки. Ключевая роль отводится фагоцитам – моноцитам, циркулирующим в крови, и тканевым макрофагам. Важно понимать, что на последующих этапах сердечно-сосудистого континуума, в том числе и на этапе постинфарктного ремоделирования миокарда, воспаление продолжает играть значимую роль [87].

Так, гиперактивация симпатической нервной системы (СНС) и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) у пациентов с хронической ИБС и ОКС способствует увеличению синтеза и секреции ряда цитокинов – высокоактивных медиаторов, синтезируемых лимфоцитами, нейтрофилами, моноцитами, фибробластами, клетками эндотелия. Данные медиаторы, в свою очередь, инициируют и поддерживают каскад воспалительных реакций в миокарде и сосудистой стенке. Таким образом, патологический воспалительный ответ становится важным фактором развития и прогрессирования ХСН.

При формировании некроза миокарда в прилегающих к нему участках развивается асептическое воспаление, одним из проявлений которого является увеличение продукции провоспалительных агентов, таких как ФНО- α , интерлейкина-1-бета (ИЛ-1- β), интерлейкина-6 (ИЛ-6) и некоторых ММП. При этом вследствие упомянутой выше гиперактивации СНС и РААС локальные и системные иммунопатологические процессы поддерживаются и персистируют в течение года и более после перенесенного ИМ. По данным серии сообщений, у пациентов в остро инфарктированном миокарде ЛЖ передней локализации определялись более высокие уровни ФНО- α , ИЛ-1- β , ИЛ-6 по сравнению с другими локализациями ИМ. Комплекс этих процессов

оказывает неблагоприятное воздействие на инотропную функцию миокарда, способствует развитию эксцентрической гипертрофии, глобальной дилатации и дисфункции ЛЖ [28,190,218].

Роль экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) миокарда. Ишемия и некроз миокарда являются мощными стимуляторами тканевых фибровоспалительных процессов в постинфарктном периоде. Так, агрессивная деятельность фибробластов, ММП, ростовых факторов, воспалительных агентов способствует системной продукции и накоплению в тканях сердца и сосудов компонентов ЭЦМ, фибрина, кристаллов холестерина, кальцификатов, модифицированных клеток эндотелия, что приводит к развитию фиброза миокарда и сосудистой стенки с нарастанием их жесткости, гипертрофии гладкомышечного аппарата, нарушением их эластических характеристик [85].

Регуляция синтеза и расщепления ЭЦМ играет ключевую роль в процессах морфогенеза, репарации и ремоделирования тканей организма; в физиологических условиях эти процессы протекают согласованно. Установлено, что неконтролируемое ремоделирование ЭЦМ миокарда и сосудистой стенки вызвано развитием и прогрессированием атеросклероза, а также гипертрофии, аневризматического расширения и дисфункции миокарда [8].

Основной функцией ММП в зоне ИМ является инициация деградации и резорбции некротизированных компонентов внеклеточного матрикса и кардиомиоцитов [35].

Экспериментальное «выключение» у мышей генов, кодирующих ММП, продемонстрировало, что уровни ММП-14 повышаются на фоне эпизодов «ишемии-реперфузии» в острую фазу ИМ, а ММП-2 и ММП-9 стимулируют ишемическое повреждение миокарда. Обе желатиназы одинаково активны в отношении протеолиза эластина, коллагена IV типа и некоторых других компонентов ЭЦМ; при этом ММП-2 расщепляет интерстициальные

коллагены I, II и III типа, а также тропонин I, легкие цепи миозина и рибофосфат-полимеразу внутри кардиомиоцитов [98,203].

В серии работ [68,117], посвященных изучению влияния селективных ингибиторов ММП-1, ММП-3 и ММП-9 на динамику развития постинфарктного ремоделирования ЛЖ у мышей, были установлены существенно более низкие темпы развития систолической дисфункции ЛЖ, дилатации его полости, активности миокардиального стресса в группе животных, которым были назначены эти агенты. Также было показано, что дефицит ТИМП-3 приводит к нарушению структуры ЭЦМ с последующим развитием дилатации камеры ЛЖ, гипертрофии его стенок и снижению сократительной функции миокарда.

В процессах гипертрофии и дилатации миокарда и камер сердца наиболее изучена роль ТИМП-1. Показано повышение уровней этого протеина при ИБС и у постинфарктных больных. По данным крупных наблюдательных исследований [139,191,], высокие концентрации ТИМП-1 ассоциировались с увеличением кардиальной смертности и частоты развития ОКС и ХСН в популяции больных ИБС. Повышенные уровни ТИМП-1 могут отражать увеличенное содержание коллагена в ЭЦМ миокарда; обсуждается возможность его использования в качестве показателя выраженности ремоделирования ЛЖ и темпа развития и прогрессирования ХСН в постинфарктном периоде [121].

Изменения фибробластов и коллагена занимают важное место в процессах ремоделирования миокарда; в области участка его некроза развиваются процессы заместительного фиброобразования. Имеет место активация фибробластов вследствие действия механических (истончение и растяжение стенки) и гуморальных (ангиотензин II, альдостерон) факторов [179,204].

В пограничной зоне, участках гибернированного миокарда, и в меньшей степени – в интактном миокарде, развивается реактивный фиброз (периваскулярный и интерстициальный). Возможно развитие различных

вариантов деградации коллагена фибробластами (включая процессы внутриклеточного и внеклеточного лизиса). Так, при избыточном расщеплении коллагена увеличивается податливость миокарда, возрастает степень скольжения кардиомиоцитов, что повышает вероятность развития дилатации камеры ЛЖ [179].

При снижении деградации коллагена возможно формирование полей фиброза в миокарде с увеличением его жесткости и развитием диастолической дисфункции; возрастает также риск развития электрической нестабильности, возникновения нарушений ритма и проводимости сердца [215].

В международной медицинской литературе комплекс молекулярных, метаболических и ультраструктурных изменений кардиомиоцитов и внеклеточного матрикса, которые обуславливают патологические электрофизиологические и электрокардиографические феномены, сопровождающие структурное ремоделирование миокарда, принято обозначать термином *«электрофизиологическое ремоделирование миокарда»*. Данный феномен на фоне ишемии или инфаркта миокарда создает высокочувствительный электрофизиологический субстрат для триггерных механизмов жизнеугрожающих аритмий [9].

Клиническое значение нарушений ритма при ХСН, главным образом, рассматривается как фактор провокации внезапной смерти у этих больных. Кроме того, жизнеугрожающие аритмии (фибрилляция предсердий (ФП), трепетание предсердий (ТП), фибрилляция желудочков (ФЖ), частая желудочковая экстрасистолия (ЖЭС), желудочковая тахикардия (ЖТ)) расценивают в качестве непосредственных причин и важных электрокардиографических маркеров ремоделирования миокарда и ХСН [9,161].

Роль РААС в ремоделировании миокарда ЛЖ. Ангиотензин II рассматривается как один из ведущих рост-стимулирующих факторов при различных вариантах гипертрофии ЛЖ (при перегрузке ЛЖ давлением,

объемом, а также при их комбинации, в т. ч. у постинфарктных больных); он также оказывает отчетливые профибротические эффекты [81,175].

Повышенные уровни ангиотензина II инициируют мальадаптивную внутриклеточную стимуляцию, способствуя увеличению темпов апоптоза кардиомиоцитов, повышая темпы формирования дилатации и систолической дисфункции ЛЖ. Важными механизмами неблагоприятного влияния ангиотензина II на ремоделирование ЛЖ являются повышение уровней кальция в цитозоле кардиомиоцитов, стимуляция формирования свободных кислородных радикалов, увеличение экспрессии профибротических медиаторов, факторов роста, в частности – ТФР- β [47,175].

В течение последних двух десятилетий сформировались представления о важной роли альдостерона в процессах фиброзировании миокарда и его ремоделирования у больных ИБС и ХСН [66,67]. Были установлены и достаточно подробно изучены рост-стимулирующие эффекты альдостерона на фибробласты (вызывающие их пролиферацию и увеличивающие темпы образования коллагена). Представлены данные о том, что при длительном (более 3 недель) устойчивом увеличении уровней альдостерона в циркуляции происходит значительное ускорение пролиферации фибробластов с выраженной стимуляцией процессов периваскулярного фиброзировании (включая крупные, средние и мелкие сосуды, в том числе интрамиокардиальные – в предсердиях и желудочках, и другие интраорганные) [55].

Роль СНС в постинфарктном ремоделировании миокарда. Симпатическая гиперактивность установлена у больных с острым ИМ, а также у постинфарктных больных. Причины активации СНС в этих ситуациях многообразны и недостаточно изучены: острая и остаточная ишемия миокарда, острая «баллонная» дилатация ЛЖ, гиперактивность РААС, психоэмоциональный стресс, нарушение циркадных ритмов и другие факторы [110,207].

Устойчиво повышенный уровень адренергической стимуляции оказывает целый ряд эффектов на процессы постинфарктного переустройства камер сердца [11]. Среди них – возможная прямая стимуляция активности ММП (с нарушением структурных характеристик коллагена в миокарде, повышением его податливости и последующей дилатации ЛЖ); снижение плотности β -адренорецепторов (β -АР) на кардиомиоцитах, их гиперфосфорилирование; ингибирование кальциевых каналов сарколеммы. Гиперадренергическая сигнализация также ведет к перегрузке кардиомиоцитов кальцием, что может являться значимым дезадаптивным стимулом, увеличивающим вероятность их апоптоза с последующим снижением систолической функции ЛЖ [64,89,142,144].

Собственно β -АР располагаются в клеточных мембранах и считаются частью аденилатциклазной системы. В сердце β -АР 1 типа располагаются на сарколемме кардиомиоцитов. В активированном состоянии аденилатциклаза превращает АТФ в циклический аденозинмонофосфат (АМФ). Циклический АМФ является посредником внутриклеточной передачи сигнала стимуляции β -АР 1 типа, результатом которой являются «открытие» кальциевых каналов (это вызывает увеличение скорости и силы сокращения миокарда) и увеличение обратного захвата кальция из цитозоля в саркоплазматический ретикулум, который обеспечивает расслабление миокарда [120,146].

1.3 Роль классических и «новых» эффектов бета-адренергических блокаторов при остром инфаркте миокарда

Бета-блокаторы вошли в клиническую практику в 60-х годах прошлого столетия и нашли широкое применение в лечении целого ряда кардиологических заболеваний, в том числе острых и хронических форм ИБС. Внедрение класса β -АБ признан одним из пяти самых больших прорывов в фармакотерапии за все время ее существования [70,88,138].

Благоприятные эффекты β -АБ на прогноз у лиц, перенесших ИМ, связывают с уменьшением прямых и опосредованных влияний избыточной активности СНС на миокард (токсических, трофических, электрофизиологических) [4].

Блокада β -АР 1 типа при остром ИМ оказывает ряд благоприятных патофизиологических эффектов, таких как замедление частоты сердечных сокращений, увеличение фазы диастолы, в которую осуществляется перфузия миокарда по коронарным артериям, и снижение потребности миокарда в кислороде. Это в свою очередь приводит к перераспределению кровотока в сторону нестабильных (гибернированных, оглушенных) субэндокардиальных зон миокарда и сохранению целостности клеточных митохондрий. Таким образом, замедляется распространение некроза в пограничной периинфарктной зоне миокарда. Уменьшение миокардиального стресса и сохранение жизнеспособности кардиомиоцитов в зоне ишемии снижают риск разрыва миокарда [4,210].

Кроме того, β -АБ уменьшают длительность 4-й фазы деполяризации потенциала действия, тем самым подавляя сердечные аритмии ишемического генеза, особенно обусловленные гиперкатехоламинемией. Показано, что β -АБ уменьшают дисперсию интервала QT, снижают триггерную активность, увеличивают вариабельность сердечного ритма и барорефлекторную чувствительность [185].

Представлены экспериментальные и клинические доказательства того, что β -АБ вызывают обратное развитие гипертрофии ЛЖ, улучшают морфологические характеристики постинфарктного рубца, замедляют темпы раннего и позднего постинфарктного ремоделирования ЛЖ; они снижают степень накопления коллагена в интактном миокарде, уменьшают его жесткость и, тем самым, улучшают диастолическую функцию ЛЖ [109,118].

За последние годы (2017 – 2021 гг.) появились экспериментальные данные о *новых* кардиопротекторных свойствах β -АБ.

G. Travers et al. продемонстрировали эффекты метопролола по ограничению активации миофибробластов путем блокирования профибротических RO (Rho-rho) - киназного и МАП (митоген-активированный протеин) - киназного сигнальных путей, которые опосредованы блокадой β -АР 1 типа миофибробластов, на модели реперфузионного повреждения у мышей [186,199].

J. Garcia-Prieto et al. показали возможности внутривенной инъекционной формы метопролола по «оглушению» активированных нейтрофилов в зоне ИМ у мышей. Эффекты были опосредованы взаимодействием с β -АР 1 типа в гемопоэтических клетках и влияли на количество зрелых и незрелых форм нейтрофилов в периферической циркуляции; с помощью трехмерной микроскопии были установлены *неадренергические* эффекты метопролола, характеризуемые изменением пространственной структуры и поляризации поверхности нейтрофилов, реорганизации их сигнальных доменов, отвечающих за интеграцию с тромбоцитами, клетками эндотелия и другими лейкоцитами. Эти сигнальные, структурные и поляризационные эффекты «измененных» нейтрофилов выражались в низкой способности к миграции и инфильтрации в зоне поврежденного ишемией / реперфузией миокарда; подавлении секреции ФНО- α и других провоспалительных медиаторов; ограничении формирования микрообструктивных поражений мелких артерий после восстановленного кровотока в крупных инфаркт-зависимых коронарных артериях; уменьшении зоны некроза и сохранении сократительных свойств миокарда [93].

A. Cannavo et al. [50,51], а также коллективом исследователей под руководством F. Zhang [156,216] описан новый механизм кардиопротекции при использовании метопролола у мышей с экспериментальным ИМ. Авторы продемонстрировали эффект «переориентации» свободно циркулирующих катехоламинов с β -АР 1 типа на β -АР 3 типа при конкурентном связывании первых с метопрололом. Связывание же адреналина и норадреналина с β -АР

3 типа на сарколемме кардиомиоцитов приводит к активации сфингозин-1-киназы, которая запускает превращение путем фосфорилирования сфингозина в сфингозин-1-фосфат. Последний, присоединяясь к сфингозин-1-фосфат-рецепторам 1 типа, ингибирует процессы апоптоза и фиброза в зоне ишемизированного и инфарктированного миокарда; эти кардиопротекторные эффекты отчетливо ассоциируются с замедлением формирования постинфарктного ремоделирования ЛЖ у «диких» мышей и не наблюдаются у особей с «выключенным» геном β -АР 3 типа. Авторы, таким образом, утверждают, что новые кардиопротективные эффекты метопролола при остром ИМ осуществляются посредством межрецепторного (β -АР 1 типа, β -АР 3 типа и сфингозин-1-фосфат-рецепторы 1 типа) сигнального взаимодействия [107].

А. Clemente-Moragon et al. при проведении контролируемого эксперимента с острым ИМ у мышей изучили фармакопротекторные эффекты внутривенных форм трех β -АБ (метопролол, пропранолол и атенолол). Исследователями по данным тканевой микроскопии *in vivo* продемонстрировано только в группе метопролола (т. е. доказано отсутствие эффекта класса β -АБ) ограничение реперфузионного повреждения миокарда, микрососудистой обструкции и распространения зоны ИМ посредством уменьшения миграционной и инфильтрационной активности нейтрофилов; конформационных изменений β -АР 1 типа внутри кардиомиоцитов; блокирования нейтрофильно-тромбоцитарного взаимодействия в циркуляции, а также других, требующих дальнейшего изучения механизмов [61,62,105].

М. Lobo-Gonzalez et al. на свиной модели ИМ, индуцированного раздутием внутрикоронарного баллона на протяжении 60 мин, продемонстрировано существенное ограничение распространения зоны необратимой ишемии миокарда в группе особей с внутривенной инфузией метопролола в сравнении с физиологическим раствором, которая вводилась на протяжении 40-минутной (с 20-й по 60-тую минуту) ишемии миокарда от

начала эксперимента; группа метопролола по данным МРТ имела через 7 и 45 дней отчетливо меньшие размеры некроза миокарда, более высокую фракцию выброса (ФВ) ЛЖ, меньшую частоту ФЖ и летальных исходов в сравнении с группой сравнения. Авторы, резюмируя результаты эксперимента, пришли к выводу, что внутривенное введение метопролола для ограничения распространения зоны ИМ целесообразно в тех случаях, когда нет возможности проведения тромболиза, а транспортировка пациента в ЧКВ-центр требует дополнительных временных затрат [137].

Роль времени от начала введения метопролола и его лекарственной формы в острой фазе ИМ также установлена в более ранних экспериментальных работах группы авторов во главе с В. Ibanez и G. Cimmino. Исследователями показаны отчетливые преимущества внутривенного метопролола до реперфузии ИМ свиным особям в сравнении с пероральным его введением после реперфузии, или плацебо. Как оказалось, внутривенный метопролол, назначенный перед реперфузией миокарда, продемонстрировал следующие эффекты: ограничение зоны некроза миокарда по данным МРТ на третий день от начала ИМ; замедление нейтрофильной инфильтрации и оксидативного стресса в зоне ишемии миокарда (снижение активности нейтрофилов и уровней миелопероксидазы); выраженная защита от реперфузионного повреждения миокарда (активация Akt-киназы); ограничение апоптоза кардиомиоцитов (деградация каспазы-3) в динамике наблюдения. Также авторы установили сопоставимые эффекты внутривенного введения карведилола и метопролола у животных по снижению активности фактора хемотаксиса моноцитов, ММП-2 и активации экспрессии ТИМП-1 в зоне ишемии миокарда, что ассоциировалось с менее выраженным ремоделированием ЛЖ по сравнению с группой сравнения [60,113].

В рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) BEAT-AMI (The BETA-Blocker Therapy in Acute Myocardial Infarction) было продемонстрировано стойкое снижение сывороточных уровней тропонина Т,

МВ-фракции креатинфосфокиназы (КФК), а также аминотерминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) у больных ИМпСТ на фоне 24-часового внутривенного введения эсмолола в условиях палаты интенсивной терапии в сравнении с группой плацебо [82].

С нашей точки зрения, совокупность перечисленных эффектов β -АБ лежит в основе их способности замедлять процессы становления и развития ХСН у постинфарктных больных.

Что касается реальной клинической практики лечения пациентов с острым ИМ, то эффективность пероральных форм β -АБ занимает незыблемые позиции, применение же их внутривенных форм резко ограничено из-за ряда противопоказаний (особенно у лиц с острым ИМпСТ, осложненным выраженной острой левожелудочковой недостаточностью (ОЛЖН)) и отсутствия четких позиций доказательной базы [12].

Так, анализ данных крупного исследования COMMIT/CCS-2 (Clopidogrel Or Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) свидетельствует о нецелесообразности рутинного внутривенного назначения β -АБ у пациентов с острым ИМ. В обсуждаемое исследование были включены 45 852 пациента, разделенные на две группы: одни получали метопролол (15мг в/в трижды, затем 50-200 мг/день внутрь), другие – плацебо. Пациенты, подвергающиеся ЧКВ, из исследования исключались. Первичные конечные точки были летальные исходы, повторные ИМ, остановка сердца или ФЖ в течение 4 недель с момента выписки из стационара. В группе пациентов, получавших метопролол, значительно реже наблюдались рецидивы ИМ (на 18 %; 2,0 % против 2,5 %; $p = 0,001$) и ФЖ (на 17 %, 2,5 % против 3,0 %; $p = 0,001$). Однако раннее внутривенное введение β -АБ увеличивало относительный риск летального исхода от кардиогенного шока (на 29 %). Важно отметить, что метопролол вводился внутривенно в том числе и гемодинамически нестабильным пациентам. Таким образом, раннее использование β -АБ может быть эффективным у гемодинамически стабильных больных острым ИМ

(классы ОЛЖН I-II по Killip) с низким риском сердечно-сосудистых осложнений. Этот важный вывод изменил клиническую практику применения β -АБ у пациентов с ИМ, добавив противопоказания к использованию данного класса лекарственных средств и подчеркивая потенциальный вред у пациентов с высоким риском кардиогенного шока при ИМ [59].

В плацебо-контролируемом исследовании MIAMI (Metoprolol In Acute Myocardial Infarction) с участием 5778 пациентов внутривенное введение метопролола в течение 24 часов от начала ИМ с последующим пероральным приемом в дозе 50-200 мг/сутки в течение 2-х недель снижало смертность на 13 % при сравнении с группой плацебо. Последующий детальный анализ в подгруппах показал, что метопролол не оказывал влияние на выживаемость у пациентов с низким риском летального исхода, однако значительно (на 30 %) снижает летальность больных с высоким риском сердечно-сосудистой смертности [195].

В более крупном исследовании ISIS-1 (First International Study of Infarct Survival) с участием 16105 пациентов было показано снижение госпитальной летальности на 15 % в группе, получившей внутривенно атенолол с последующим переходом на пероральный прием [167].

Представленные выше крупные контролируемые исследования и небольшие клинические работы, посвященные изучению сердечно-сосудистой смертности, повторных ИМ и жизнеопасных аритмий при раннем или отсроченном использовании (в том числе с внутривенным или пероральным введением) β -АБ, были выполнены в так называемую «дореперфузионную» эру у пациентов без фармакоинфузионных стратегий лечения ИМ и, очевидно, не являются адекватными для современной клинической практики. Более того, систематические обзоры и мета-анализы этих «дореперфузионных» исследований демонстрируют противоречивые результаты [36,43,46,57,65].

Обсуждая доказательную базу внутривенного применения β -АБ в эпоху тромболитической терапии при остром ИМ, нужно отметить, что выполнено всего лишь два специально спланированных исследования F. Van de Werf et al. и ТЕАНАТ (The Thrombolysis Early in Acute Heart Attack Trial) с противоположными результатами в контексте ограничения зоны некроза миокарда и уровней КФК. Также в международной научной литературе представлены два рандомизированных исследования – TIMI IIВ (Thrombolysis in Myocardial Infarction IIВ) и GUSTO-I (The Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries), охватывающих данные группы пациентов с проведенными post-hoc анализами по эффективности внутривенных β -АБ [170,202].

Так, эффективность раннего и отсроченного применения метопролола у 1434 больных ОКС на фоне тромболитической терапии альтеплазой была оценена в исследовании TIMI IIВ. Метопролол либо плацебо (физиологический раствор) вводили внутривенно в первые часы заболевания с последующим переходом на пероральный прием ($n = 720$), либо препарат назначали перорально, начиная с шестых суток ИМ ($n = 714$). Несмотря на то, что ближайшая и отдаленная летальность пациентов в этих группах достоверно не различалась, раннее назначение метопролола сопровождалось значимым снижением частоты возникновения рецидивов ИМ (2,7 % против 5,1 %; $p = 0,02$) и ранней постинфарктной стенокардии (18,8 % против 24,1 %; $p = 0,02$). Кроме того, при раннем назначении метопролола была отмечена тенденция к снижению частоты геморрагических инсультов после применения альтеплазы [171].

Вместе с тем анализ исследования GUSTO-I не подтвердил эффективность раннего рутинного назначения β -АБ пациентам, которым выполнялся тромболизис. М. Pfisterer et al. ретроспективно проанализировали влияние ранней терапии ателололом на выживаемость больных ИМ, включенных в многоцентровое клиническое испытание GUSTO-I и получивших тромболитическую терапию стрептокиназой или

альтеплазой. В рамках этого исследования пациентам без противопоказаний (артериальная гипотония, брадикардия или симптомная сердечная недостаточность (СН)) атенолол в максимально ранние сроки вводился внутривенно в дозе 5 мг с повторным внутривенным введением спустя 10 минут и последующим назначением его внутрь в дозе 50–100 мг в сутки. Авторами была сопоставлена 30-дневная летальность у больных ИМ, которым атенолол не назначался (n=10073), был назначен в любой форме (n=30771), назначался внутривенно с последующим пероральным приемом или без него (n=18200), был назначен только внутрь (n=12545) и назначался как внутривенно, так и перорально (n=16406). Было показано, что исходный риск у пациентов, получавших терапию атенололом, был ниже, чем у тех, кто не принимал этот препарат. Среди лиц, принимавших атенолол, тридцатидневная летальность была достоверно ниже, чем в группе больных, не получавших препарат. В то же время риск смерти у больных, получавших атенолол внутривенно и перорально, был значимо выше, чем среди принимавших атенолол только внутрь. Кроме того, внутривенное введение атенолола ассоциировалось с более выраженной СН, а также чаще сопровождалось кардиогенным шоком, рецидивирующей ишемией миокарда и необходимостью в электрокардиостимуляции по сравнению с приемом этого препарата внутрь. Авторы пришли к выводу, что при остром ИМ наиболее эффективным и безопасным является назначение атенолола внутрь сразу же после того, как будет стабилизировано состояние больного [160].

Научных данных о раннем использовании β -АБ при реперфузионной терапии в настоящее время недостаточно. Анализ небольших клинических исследований, посвященных влиянию β -АБ на прогноз у больных ОКС после ЧКВ, свидетельствует о положительном действии данной группы препаратов. Бесспорная эффективность внутривенного введения β -АБ перед ЧКВ была продемонстрирована в ретроспективном анализе исследования CADILLAC (Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty

Complications), с участием 2082 пациентов: в группе, получавшей β -АБ, смертность составила 1,5 %, а в группе без терапии β -АБ – 2,8 % [164].

Ретроспективный анализ четырех последовательно проведенных клинических исследований PAMI-2 (Primary Angioplasty in Myocardial Infarction 2), PAMI noSOS (Primary Angioplasty in Myocardial Infarction no Surgery on Site), Stent PAMI (Primary Angioplasty in Myocardial Infarction stent pilot trial) и Air PAMI (The Air Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study), в которые суммарно были включены 2442 пациента с ИМ, продемонстрировал, что β -АБ, назначенные после ЧКВ, достоверно снижали 6-месячную смертность на 67 %, причем этот эффект более ярко проявлялся у больных со сниженной ФВ ЛЖ и многососудистым поражением коронарного русла. Следует отметить, что критерием исключения из этих исследований были кардиогенный шок и высокий риск кровотечений [80,122].

В другом ретроспективном анализе пяти рандомизированных исследований EPIC (Evaluation of c7E3 for the Prevention of Ischemic Complications), EPILOG (Evaluation in PTCA to Improve Long-Term Outcome with Abciximab GP IIb/IIIa Blockade), EPISTENT (Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting), CAPTURE (c7E3 Fab Antiplatelet Therapy In Unstable Refractory Angina) и RAPPORT (ReoPro and Primary PTCA Organization and Randomized Trial) у 2894 пациентов, которым было выполнено ЧКВ по поводу ОКС, терапия β -АБ снижала 30-дневную смертность на 75 %, а 6-месячную смертность – на 47 % [77].

На современном этапе проведено два крупных исследования METOCARD-CNIC (Effect of Metoprolol in Cardioprotection During an Acute Myocardial Infarction, 2013 г., Испания) и EARLY-BAMI (Early Intravenous Beta-Blockers in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Before Primary Percutaneous Coronary Intervention, 2016 г., Нидерланды-Испания), посвященных изучению эффектов внутривенной инъекционной

формы метопролола, вводимого перед ЧКВ лицам с ИМпST, с противоречивыми результатами.

Так, в исследовании METOCARD-CNIC показано, что раннее внутривенное введение метопролола ассоциировалось с уменьшением размера ИМ по данным МРТ через 5-7 дней в сравнении с группой плацебо и более высокой ФВ ЛЖ через 6 месяцев; частота клинических событий (повторный ИМ, госпитализация по поводу СН, жизнеопасные аритмии, кардиоваскулярная смерть) оказалась через 2 года между группами статистически незначимой [112].

В исследовании EARLY-BAMI в раннем постинфарктном периоде не было продемонстрировано никакого преимущества в группе внутривенного введения метопролола по сравнению с контролем в снижении размера ИМ при проведении МРТ или уровням биомаркеров повреждения (тропонин Т, КФК); при этом раннее введение метопролола ассоциировалось с близким к достоверному ($p = 0,05$) снижением частоты желудочковых аритмий через один год наблюдения при отсутствии достоверных различий по клиническим исходам исследования [173,174].

Важно отметить, что внутривенное введение метопролола в большинстве обсуждаемых выше исследований изучалось без фоновой терапии статинами (в том числе длительной и в высоких дозировках) у больных ИМ.

1.4 Роль гиполипидемических и нелипидных (плейотропных) эффектов статинов при остром инфаркте миокарда

В настоящее время терапия статинами рассматривается как краеугольный компонент лечения пациентов с острыми и хроническими формами ИБС, что аргументируется ее благоприятными эффектами практически на всех этапах атеросклеротического процесса, уменьшением

риска развития сердечно-сосудистых осложнений и увеличением выживаемости [4,116,181].

Механизм действия статинов обусловлен конкурентным ингибированием активности 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы). Имеются убедительные данные, подтверждающие их эффективность в снижении смертности и частоты сердечно-сосудистых событий у лиц с ИБС. Однако это свойство определяется не только гиполипидемическим действием, но и нелипидными – «плейотропными» эффектами.

Известно, что ингибирование ГМГ-КоА-редуктазы не только уменьшает синтез эндогенного холестерина в печени, но также снижает продукцию малых гуанозин - трифосфат - связывающих белков (Ras, Rac, RhoA), регулирующих различные процессы (ингибирование эндотелиальной синтазы оксида азота; активация оксидативного стресса, клеточного апоптоза и пролиферации; повышение продукции эндотелина-1). Согласно этим данным, статины оказывают противовоспалительное, антитромботическое и антиоксидантное действие, стимулируют экспрессию рецепторов к холестерину низкой плотности, продукцию оксида азота и обладают защитными свойствами для эндотелия [154].

На основании анализа доступной нам литературы применение статинов у пациентов с ОКС к настоящему времени имеет обширную доказательную базу. Оценка эффективности лечения препаратами этого класса при ОКС представлена в ряде метаанализов и систематических обзоров, опубликованных на протяжении последних 10 – 15 лет.

Крупное проспективное когортное исследование с использованием шведского регистра RIKS-HIA (Register of Information and Knowledge about Swedish Heart Intensive Care Admissions) показало, что раннее начало терапии статинами у пациентов с острым ИМ сопровождалось снижением однолетней смертности [189].

По данным регистра MITRA (Maximized Individual Therapies in Acute Myocardial Ischemia) продемонстрировано, что раннее назначение статинов у пациентов с ОКС было связано со снижением госпитальной летальности [155].

В крупном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании MIRACL (Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering) проведено сравнение агрессивной терапевтической стратегии (аторвастатин 80 мг) и плацебо. Всего было рандомизировано 3086 пациентов с ОКС. Терапия аторвастатином в дозе 80 мг/сут, назначенная в первые 24 – 96 ч на фоне стандартной базисной терапии, сопровождалась снижением частоты повторных, в т. ч. требующих госпитализации, ишемических событий в течение 16-недельного периода наблюдения, однако влияния на смертность не выявлено. Полученные в исследовании MIRACL результаты по мнению авторов были связаны с быстрым развитием плеiotропных эффектов аторвастатина, поскольку исходные нарушения липидного обмена у пациентов не были выраженными. При этом необходимо отметить, что в данном исследовании коронарная реваскуляризация по поводу ОКС была критерием исключения [180].

Результаты исследования PROVE-IT TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction 22) упрочнили мнение международных экспертов о необходимости достижения низкого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (менее 70 мг/дл или 1,8 ммоль/л) у пациентов высокого риска развития ОКС. В исследовании приняли участие 4162 пациента в первые 10 суток госпитализации по поводу ОКС. Из указанной выборки 16 % больных, получавших аторвастатин в дозе 80 мг, и у 20 % больных, получавших правастатин в дозе 40 мг, в течение 2 лет наблюдения развивалось одно из трех осложнений: смерть, ИМ или повторная госпитализация по поводу ОКС. Снижение относительного риска составило 24 %, $p = 0,0002$. Тенденция к снижению частоты сердечно-сосудистых осложнений в раннем периоде

ОКС выявлена уже через 15 дней терапии аторвастатином, при этом статистической значимости эти преимущества достигли через 30 дней лечения [52].

С применением нагрузочной дозы аторвастатина было проведено также исследование больных с ОКС, которым ЧКВ выполнялось в ранние сроки от развития заболевания. В рандомизированное плацебо-контролируемое исследование ARMYDA-ACS (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty-Acute Coronary Syndromes) был включен 171 пациент с ОКС без подъема сегмента ST, которым в течение 48 часов выполнялась коронарография. Пациенты принимали аторвастатин в дозировке 80 мг за 12 часов до ЧКВ и 40 мг за 2 часа перед ЧКВ ($n = 86$) или плацебо ($n = 85$). За 30 дней наблюдения частота таких событий как смерть, развитие ИМ, необходимость в повторном ЧКВ, значимо различалась между группами пациентов, принимавших аторвастатин или плацебо (5 против 17 % соответственно; $p = 0,004$). Эти различия главным образом были выражены за счет уменьшения частоты развития ИМ в группе аторвастатина в сравнении с плацебо (5 против 15 % соответственно). Таким образом, у пациентов с ОКС однократное назначение высокой дозы аторвастатина перед инвазивным вмешательством привело к уменьшению риска сердечно-сосудистых событий на 88 % [158].

Возможности применения аторвастатина в высоких дозировках до ЧКВ у пациентов, уже находящихся на длительной терапии статинами, продемонстрированы в плацебо-контролируемом исследовании ARMYDA-RECAPTURE (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty). Исследование включало 383 пациента со стабильной стенокардией (53 %) и ОКС без подъема сегмента ST (47 %), которые были рандомизированы в 2 группы. В 1 группе пациенты получали терапию аторвастатином в дозе 80 мг за 12 часов и 40 мг непосредственно перед ЧКВ ($n = 192$), 2 группа – плацебо ($n = 191$). В послеоперационном периоде все пациенты получали аторвастатин 40 мг в сутки. В первой группе назначения

высоких доз аторвастатина отмечалось достоверное снижение осложнений (коронарная смерть, нефатальный ИМ, повторная реваскуляризация миокарда) на 50 % в течение 30 дней после процедуры. При множественном регрессионном анализе показано, что нагрузочная дозировка аторвастатина является фактором благоприятного прогноза независимо от типа стента и сопутствующей терапии антиагрегантами [69].

В метаанализе 9 рандомизированных клинических исследований (РКИ), включивших 952 пациента с ОКС, продемонстрированы благоприятные эффекты краткосрочного назначения аторвастатина 80 мг у больных ОКС за 12 часов или непосредственно перед ЧКВ на степень коронарной реперфузии по шкале TIMI и более низкую частоту крупных кардиальных событий на протяжении 30 дней после ОКС в сравнении с лицами, получившими 10 мг аторвастатина [136].

В это же время в международной литературе представлены клинические исследования с отсутствием положительных эффектов аторвастатина в высоких дозах.

Так, в бразильском многоцентровом РКИ SECURE-PCI (Statins Evaluation in Coronary Procedures and Revascularization), включившем 53 клиники и 4191 пациента с ОКС и получивших аторвастатин 80 мг до ЧКВ и через 24 часа после ЧКВ, авторами через 30 дней после коронарного события не показана статистически достоверная разница в частоте крупных кардиальных событий в сравнении с группой плацебо [38].

У больных с ОКС с подъемом сегмента ST влияние высокой дозы аторвастатина, назначенной непосредственно перед ЧКВ, на частоту больших сердечно-сосудистых событий в периоперационном периоде и в течение последующих 30 дней наблюдения было изучено в открытом РКИ STATIN STEMI (Efficacy of High-Dose Atorvastatin Loading before Primary Percutaneous Coronary Intervention in ST-segment Elevation Myocardial Infarction Trial). В исследовании принимал участие 171 пациент. Все больные дополнительно к 600 мг клопидогрела перед ЧКВ получали аторвастатин в

дозе 80 мг или 10 мг. В первичную конечную точку включили смерть от любых причин, нефатальный ИМ, повторную реваскуляризацию миокарда. В этом клиническом исследовании аторвастатин в дозе 80 мг/сут не показал преимуществ в снижении частоты сердечно-сосудистых осложнений, однако отмечалось значимое улучшение перфузии миокарда непосредственно после ЧКВ, что определялось по более быстрой обратной динамике снижения сегмента ST на ЭКГ [124].

В крупном индийском исследовании К. Priti et al., которые проанализировали данные 1859 пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST после тромболитической терапии, также не было установлено статистически значимое снижение в частоте повторных ИМ, реваскуляризации миокарда и смерти у пациентов, получивших 80 мг против 10 мг аторвастатина перед началом введения тромболитика (8,8 % против 9,3 %, $p = 0,764$) [165].

Влияние статинов на процессы ремоделирования ЛЖ у больных с перенесенным ИМ, в том числе с ХСН, обсуждается в ряде сообщений.

Так, Т. Dohi et al. представили данные о том, что применение статинов у 486 больных с ранних сроков ИМ (первые 96 часов) обеспечивало отчетливое снижение частоты развития и степени выраженности систолической дисфункции ЛЖ в постинфарктном периоде. С этими данными согласуются результаты японского исследования ESTABLISH (Early statin treatment in patients with acute coronary syndrome) по благоприятному влиянию аторвастатина на функцию ЛЖ у постинфарктных больных [72].

В двух других японских многоцентровых РКИ MUSHASHI-AMI (Multicenter Study for Aggressive Lipid-lowering Strategy by HMG-CoA Reductase Inhibitors in Patients with Acute Myocardial Infarction) и HIJC (Heart Institute of Japan, Department of Cardiology Statin Evaluation Program) было продемонстрировано достоверное увеличение выживаемости и снижение частоты развития кардиоваскулярных осложнений, в т. ч. застойной СН, у

постинфарктных больных, принимавших статины, начиная с ранних сроков ИМ [148, 177].

Механизмы положительного влияния статинов на процессы ремоделирования ЛЖ остаются недостаточно изученными. Высказывается мнение, что благоприятное влияние статинов на структуру и функцию ЛЖ у больных с ИБС и ХСН может быть связано с уменьшением системного и локального воспалительного ответа. Отмечают, что статины оказывают также благоприятное влияние на систему ММП и их тканевых ингибиторов, способны улучшать симпатический / вагусный баланс, благоприятно влиять на уровни ангиотензина II и супероксида. Все это может быть компонентами их кардиопротекторного действия, в том числе положительного влияния на процессы ремоделирования ЛЖ [141, 209].

Следует отметить, что у больных с высокими функциональными классами (ФК) ХСН (III и IV) достоверного позитивного влияния статинов на кардиоваскулярный прогноз по данным крупных РКИ по розувастатину CORONA (Controlled Rosuvastatin Multinational Study in Heart Failure) и GISSI-HF (Effect of omega-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure) не установлено. Это, вероятно, связано с тем, что на ранних этапах ХСН степень кардиоваскулярного риска определяют, как правило, коронарные факторы (величина и стабильность атеросклеротической бляшки, степень коронарного кровотока и др.), на которые статины способны оказывать благоприятные эффекты. На более поздних стадиях ХСН, как известно, величину риска определяют факторы, связанные со структурным переустройством миокарда и снижением его функциональных характеристик (выраженное ремоделирование миокарда и камеры ЛЖ, тяжелая систолическая и диастолическая дисфункции ЛЖ, негативное влияние нейрогуморальных систем и ММП), на которые статины способны влиять в меньшей степени [125,194].

Заслуживает внимания 6-месячное РКИ UNIVERSE (Rosuvastatin Impact on Ventricular Remodelling, Lipids and Cytokines), в котором приняли

участие 86 больных с ХСН ишемической и неишемической этиологии II-IV ФК и ФВ ЛЖ менее 40 %, получавших розувастатин или плацебо. Анализ полученных данных продемонстрировал отсутствие каких-либо изменений в геометрии ЛЖ, его размерах и систолической функции между группами пациентов [37].

Влияние статинов в комбинации с другими фармакологическими кардиопротекторами (в том числе с инъекционной формой метопролола) на ремоделирование ЛЖ вследствие перенесенного ИМ в настоящее время недостаточно изучено.

1.5 Роль лабораторно-инструментальных маркеров в оценке прогноза и эффективности лечения пациентов с острым инфарктом миокарда

Проблемы прогнозирования течения и исхода ИМ, а также оценка эффективности кардиопротекторной терапии продолжают оставаться важнейшими в современной кардиологии. Наиболее актуальными инструментальными методами оценки эффективности проводимой терапии являются эхокардиография, магнитно-резонансная и позитронно-эмиссионная томография, сцинтиграфия миокарда; среди лабораторных методов все более прочные позиции занимает оценка сывороточных и плазменных уровней биологических кардиальных маркеров [182].

В целом исследование кардиальных биомаркеров сегодня находит широкое использование для достижения следующих целей: диагностики ОКС / ИМ и острой / дестабилизированной СН; оценки степени кардиоваскулярного риска у больных с острыми и хроническими формами ИБС и СН; установления эффективности лечения этих категорий больных [115,206].

В ряде клинических работ также показано, что у пациентов с острым ИМ после проведения первичной коронарной ангиопластики отмечено

существенное увеличение плазменной активности С-реактивного белка, определенного высокочувствительным методом (вч-СРБ). Вместе с этим у данной категории пациентов отмечается увеличение сывороточной концентрации ИЛ-6 и уровней белков терминальной фазы каскада комплемента. Уровни указанных биомаркеров были достоверно ассоциированы с размерами зоны ИМ и показателями ремоделирования ЛЖ, установленными по данным ЭхоКГ и МРТ через 2 месяца после ангиопластики. У пациентов с ОКС установлены более высокие сывороточные уровни вч-СРБ, чем у лиц со стабильной стенокардией. При этом у лиц с ИБС, у которых развился острый ИМ, уровни вч-СРБ существенно повышались относительно исходных концентраций. По данным ряда авторов, с целью стратификации риска ранней летальности (до 14 дней) у пациентов с ОКС наиболее информативным представляется сочетанное определение вч-СРБ с другими тропонинами и натрийуретическими пептидами [16,18,23,31,56,78,103,119,169,200].

На протяжении последних двадцати лет миофибрилярные протеины – тропонины I и T – продемонстрировали высокую информативность в оценке степени повреждения миокарда. В настоящее время определение концентрации тропонинов широко используется в диагностике ИМ. Тропонины, в современных условиях определяемые высокочувствительным методом, занимают важное место в схемах стратификации риска и выборе лечебных подходов: их высокие уровни рассматриваются как один из критериев в пользу выбора ранней инвазивной стратегии ведения больных ИМ и усиления терапии, особенно если имеется также отчетливое повышение уровней натрийуретических пептидов [41,48,95,198,205,212].

Известно, что сывороточные концентрации мозгового натрийуретического пептида (BNP) и аминотерминального фрагмента его предшественника (NT-proBNP) ассоциированы с ФК ИБС и ХСН, уровнем ФВ ЛЖ, степенью активации РААС и СНС. Эти данные послужили основой для проведения специально спланированных РКИ, посвященных оценке

эффективности так называемой «биомаркер-ведомой терапии» (biomarker-guided therapy) с применением BNP и NT-proBNP у лиц с ХСН. Однако в настоящее время по-прежнему остаются неопределенными подходы к выбору лечебной тактики у больных острым ИМ с высокими уровнями BNP или NT-proBNP с целью профилактики развития ремоделирования ЛЖ и ХСН [45,54,92,101,114].

Таким образом, исходя из данных отечественной и зарубежной литературы, представленных в настоящем обзоре, можно говорить о высокой актуальности проблемы постинфарктного ремоделирования ЛЖ в современной кардиологии, что связано, в первую очередь, с его неблагоприятным влиянием на прогноз у пациентов с ОКС / ИБС. С неоднозначных позиций в этом контексте оценивается влияние на постинфарктный прогноз внутривенного введения β -АБ перед ЧКВ у больных острым ИМ. Требуется проведение специально спланированного исследования подтверждения гипотезы о защитных противовоспалительных свойствах внутривенного введения метопролола в отношении профилактики постинфарктного ремоделирования ЛЖ у больных на фоне высокодозной терапии аторвастатином. Также представляет дополнительный научно-практический интерес исследование маркеров ишемического повреждения миокарда, миокардиального стресса и воспалительного ответа, оценка риска развития жизнеопасных аритмий, изучение почечной функции на фоне применения кардиопротекторной терапии у обсуждаемой категории лиц. Углубление исследования проблемы профилактики постинфарктного ремоделирования ЛЖ и ХСН у больных ИМпСТ с использованием кардиопротекторной терапии будет способствовать улучшению лечебной тактики и снижению риска сердечно-сосудистых осложнений на постинфарктном этапе.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика клинического исследования

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 подписи добровольного информированного согласия и разрешении обработки их персональных данных. Форма информированного согласия была утверждена локальным этическим комитетом клинической базы – БУ «ОКД ЦД и ССХ» – по месту выполнения научной работы (протокол заседания № 4 от 17.11.2014 г.), положения которого 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 ИМпСТ, 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.

Продолжительность набора пациентов в обе группы исследования в течение 5 лет (2014 – 2019 гг.) обусловлена строгими критериями включения и исключения, что обусловило сопоставимость больных в сравниваемых группах по изучаемым клиническим характеристикам, исходным лабораторно-инструментальным показателям, переносимости наблюдаемыми лицами лекарственных средств, в частности β -АБ и статинов.

2.2 Дизайн клинического исследования

В соответствии с представленным на рисунке 1 дизайном исследования 136 больных ИМпСТ 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.

Диагностика и лечение ИМпСТ основывались на положениях стандартов, российских и европейских клинических рекомендаций с учетом соответствующих жалоб, клинических признаков, уровней тропонинов, изменений на ЭКГ. Применяли для диагностики выраженности ОЛЖН классификацию по Killip [10,26,30,111,193,197]. Аналогично руководствовались клиническими рекомендациями для диагностики и лечения ХСН и стабильной стенокардии у постинфарктных больных [21,143].

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.

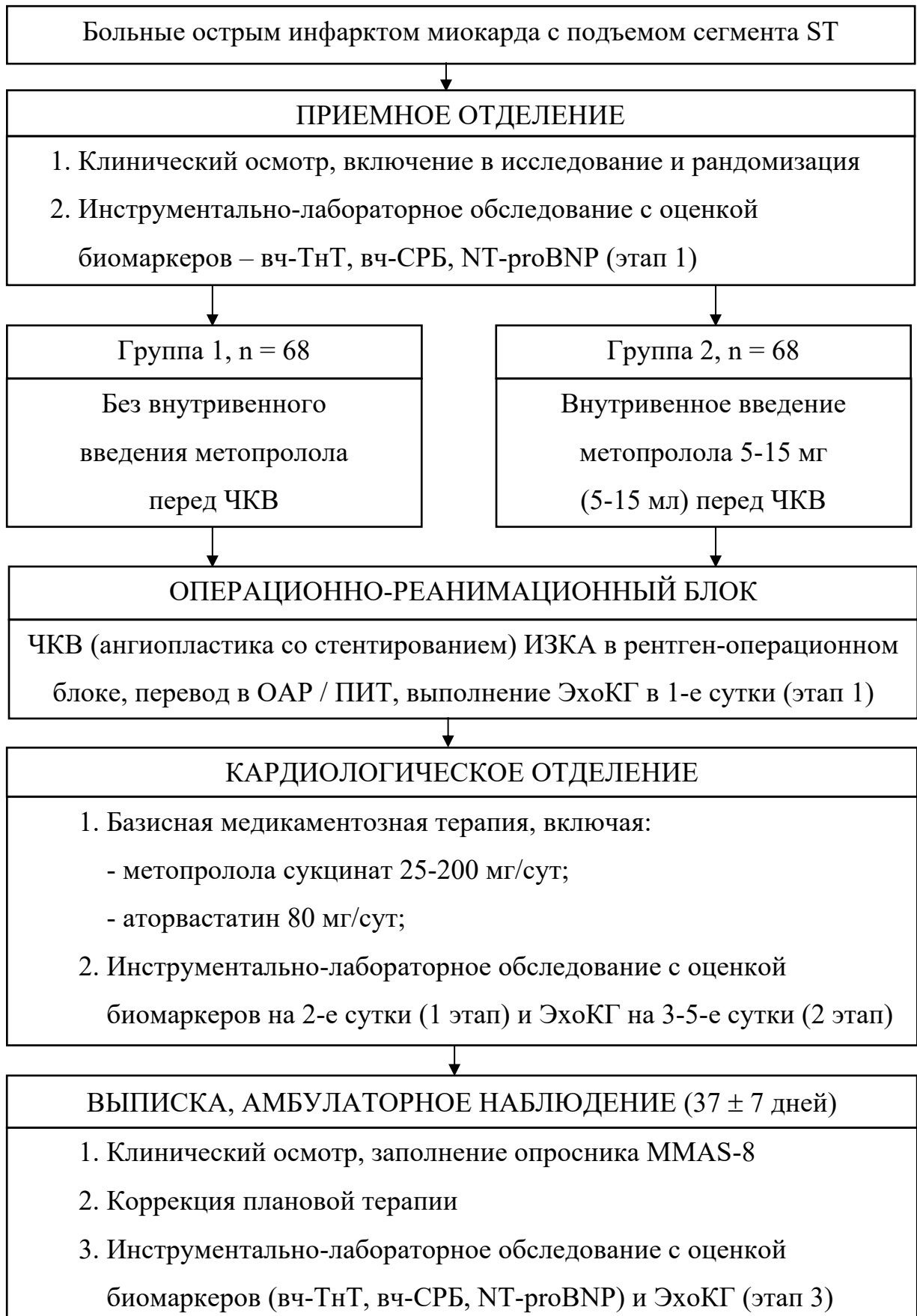


Рисунок 1 – Дизайн клинического исследования

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 оценка сывороточных

уровней биомаркеров – высокочувствительного тропонина Т (вч-ТнТ), аминотерминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ).

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 ЭхоКГ (этап 3). По окончании наблюдения также проводилось суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру в амбулаторных условиях.

2.3 Клиническая характеристика наблюдаемых пациентов

В результате надлежащего соблюдения протокола клиническими исследователями и высокой приверженностью пациентов к лечению, все лица завершили наблюдение в запланированный срок – 37 ± 7 (от 30 до 44) суток от начала ИМпСТ.

Клинико-anamnestическая характеристика пациентов представлена в таблице 1. Как показано, гендерные, возрастные, антропо- и физиометрические показатели (площадь поверхности тела (ППТ), индекс массы тела (ИМТ), систолическое (САД) и диастолическое артериальное давление (ДАД), ЧСС), клинико-anamnestические данные (перенесенный ОКС в анамнезе), характеристики ИМ (локализация ИМ, длительность от начала болевого синдрома (БС), ОЛЖН по Killip), коморбидный фон (стадии хронической болезни почек (ХБП) и скорости клубочковой фильтрации (СКФ), сахарный диабет (СД) 2 типа, гипертоническая болезнь (ГБ), ожирение), вредные привычки (курение) между группами значимо не различались, все $p > 0,05$.

Таблица 1 – Клинико-anamнестическая характеристика исследуемых лиц

Показатели	Группа 1, n=68	Группа 2, n=68	p
Пол, n (%):			
- мужской	61 (90)	59 (87)	0,5945
- женский	7 (10)	9 (13)	
Возраст, годы (M ± SD)	56,7 ± 8,7	56,5 ± 7,7	0,8756
САД, мм рт. ст. (Me [25 %; 75 %])	133 [120; 148]	134 [130; 145]	0,2434
ДАД, мм рт. ст. (Me [25 %; 75 %])	80 [80; 90]	85 [80; 90]	0,1598
ЧСС в мин (Me [25 %; 75 %])	76 [71; 84]	78 [73; 86]	0,2443
ППТ, м ² (M ± SD)	2,0 ± 0,2	2,0 ± 0,2	0,7680
ИМТ, кг/м ² (M ± SD)	28,4 ± 4,6	28,2 ± 4,6	0,8210
ОКС в анамнезе, n (%)	7 (10)	12 (18)	0,3450
Локализация ИМ, n (%):			
- передняя стенка ЛЖ	29 (43)	36 (53)	0,2295
- задняя стенка ЛЖ	39 (57)	32 (47)	
- вовлечение боковой стенки ЛЖ	18 (27)	19 (28)	0,8472
Время от начала БС, n (%):			
- 1-3 часа	37 (54)	37 (54)	0,8635
- 3-12 часов	31 (46)	31 (46)	
ОЛЖН по Killip, n (%):			
- Класс I	65 (96)	62 (91)	0,3008
- Класс II	3 (4)	6 (9)	
ХБП, n (%):			
- Стадия С3а: СКФ 59-45 мл/мин	5 (7)	3 (4)	0,4661
- Стадия С3б СКФ 44-30 мл/мин	1 (2)	4 (4)	0,1716
ГБ, n (%)	53 (78)	56 (82)	0,9551
СД 2 типа, n (%)	11 (16)	14 (21)	0,5066

Продолжение таблицы 1

Показатели	Группа 1, n=68	Группа 2, n=68	p
Ожирение, n (%)	24 (35)	29 (43)	0,4803
Курение, n (%)	41 (60)	38 (56)	0,6021
Примечания: n – число пациентов; M – среднее значение; SD – стандартное отклонение; Me [25 %; 75 %] – медиана и перцентили; p – уровень достоверности.			

Данную сопоставимость пациентов в наблюдаемых группах пациентов по клиничко-анамнестическим показателям можно объяснить представленным выше подробным набором критериев включения и исключения пациентов в исследование перед проведением рандомизации.

2.4. Инвазивные инструментальные методы исследования

Коронароангиография

После поступления в клинику и подготовки со всеми формальными (заполнение документации) и медицинскими (клиническое, лабораторное и инструментальное обследование; введение лекарственных средств и неотложная помощь) процедурами на этапе ПО, далее все 136 пациентов были транспортированы в рентген-хирургический блок для проведения экстренной коронароангиографии (КАГ).

КАГ выполнялась на рентген-операционной установке «Allura FD 10» (производитель PHILIPS, Нидерланды). Хирургом через лучевой и феморальный доступы использовались интродьюсеры 6 – 8 F, выбор катетера основывался на особенностях корня аорты и коронарных артерий. Посредством ангиомата «Illumena» (производитель MALLINCKRODT, Германия) пациентам вводилось йодсодержащее контрастное средство йобитридол – Ксенетикс (производитель GUERBET, Франция). На

протяжении исследования проводился мониторинг гемодинамики, сатурации кислорода, ЭКГ на аппарате для слежения за состоянием пациента (производитель PHILIPS, Нидерланды).

При анализе полученных рентген-изображений оценивали следующие параметры: тип кровоснабжения, диаметр и контуры инфаркт-зависимой коронарной артерии (ИЗКА), выраженность стеноза или тромб-окклюзии.

Степень стенотического поражения коронарного русла оценивали визуально и количественно программами коронарного анализа QLAB (PHILIPS, Нидерланды).

Использовали следующие степени поражения коронарных артерий по классификации Американской коллегии кардиологов с Американской ассоциацией сердца (ACC / АНА): 0 – визуально неизмененные артерии, I – до 50 %, II – до 75 %, III – более 75 % и IV – окклюзия. Степень стеноза до 30 % расценивали как неровность контуров. Для оценки наличия и выраженности кровотока в ИЗКА и эффекта от реканализации (тромболизис или ЧКВ) применяли шкалу TIMI (Trombolysis in Myocardial Infarction): TIMI 0 – отсутствие антеградного кровотока; TIMI I – частичное просачивание контраста ниже точки окклюзии; TIMI II – контрастирование сосуда с замедленным наполнением дистального русла; TIMI III – нормальный кровоток [187].

После проведенной КАГ эндоваскулярным хирургом через катетер в пораженные сегменты сосуда заводился коронарный проводник. После успешной реканализации тромб-окклюзии и появления антеградного кровотока выполнялась баллонная ангиопластика со стентированием ИЗКА.

В случае инфаркт-зависимого коронарного стеноза хирургом доставлялся баллон-катетер. Далее выполнялась дилатация под давлением от 6 до 12 атмосфер, продолжительность раздувания баллона – от 30 до 120 секунд. Затем проводилось стентирование пораженного сегмента ИЗКА. При получении оптимального результата при полном раскрытии стента, процедура ЧКВ операционной бригадой завершалась, затем

дополнительно подсчитывалось количество имплантированных стентов и протяженность стентированных сегментов ИЗКА.

Особенности атеросклеротического поражения коронарного русла оценивали по шкале SYNTAX (Percutaneous Coronary Intervention versus Coronary-Artery Bypass Grafting for Severe Coronary Artery Disease), разработанной на базе одноименного клинического исследования [14].

2.5 Неинвазивные инструментальные методы исследования

Эхокардиография

ЭхоКГ проводили всем больным по общепринятой методике на ультразвуковой системе «Vivid E9 XDclear» (производитель GENERAL ELECTRIC, США) с использованием датчиков, оснащенных импульсным, непрерывным и цветным доплером. Эхокардиографические измерения выполнялись в течение трех кардиальных циклов. Для последующего анализа вычислялись средние значения соответствующих показателей. В ходе исследования, в соответствии со стандартными рекомендациями Американского Общества Эхокардиографии, оценивали размеры и объемы камер сердца с индексацией на ППТ и толщины стенок ЛЖ [34,58].

Исследования проводились на одной ультразвуковой системе разными операторами (врачами функциональной / ультразвуковой диагностики), при этом данные о принадлежности пациента к группе исследования (группа кардиопротекции или сравнения) были «заслеплены» для врача-оператора; эхокардиографические изображения были оцифрованы и сохранены в архив для последующего научного анализа.

По данным ЭхоКГ в динамике устанавливали наличие и выраженность структурно-функционального ремоделирования ЛЖ. Констатировали у пациентов выраженное ремоделирование ЛЖ (ВРЛЖ) в соответствии с его эхокардиографическими маркерами [6,7,83]: (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/м^2 и более – систолическая дисфункция миокарда ЛЖ; достижение ФВ ЛЖ менее 40 % – систолическая дисфункция ЛЖ.

ВРЛЖ de novo устанавливали при достижении как минимум одного из представленных выше эхокардиографических критериев при завершении динамического наблюдения пациента через 1 месяц.

Исходное ВРЛЖ расценивали при наличии у пациентов как минимум одного из эхокардиографических маркеров уже в начале наблюдения на первом этапе ЭхоКГ (первые сутки после ЧКВ).

Исходное ВРЛЖ без динамики констатировали при отсутствии статистически значимых изменений величин эхокардиографических маркеров между первым и третьим этапом ЭхоКГ методом сравнения зависимых выборок.

Исходное ВРЛЖ с отрицательной динамикой устанавливали при статистически значимом негативном нарастании величин как минимум одного из эхокардиографических маркеров между первым и третьим этапом ЭхоКГ методом сравнения зависимых выборок.

Исходное ВРЛЖ с положительной динамикой определяли при статистически достоверном позитивном изменении величин как минимум одного из эхокардиографических маркеров между первым и третьим этапом ЭхоКГ методом сравнения зависимых выборок.

Вместе с этим оценивали эхокардиографические показатели диастолической дисфункции ЛЖ, гипертрофии миокарда ЛЖ и регионарной сократимости миокарда ЛЖ – дополнительные показатели, которые также характеризуют формирование постинфарктного ремоделирования ЛЖ.

Диастолическую функцию ЛЖ оценивали при определении пиковых скоростей трансмитрального кровотока и подсчетом величин их отношения E / A ; значимое нарушение диастолического наполнения ЛЖ устанавливали

при снижении величины отношения пиков скоростей E / A трансмитрального кровотока менее 1,0.

Систолическую функцию ЛЖ оценивали по величинам ФВ ЛЖ, которую вычисляли в соответствии с рекомендациями по Симпсону в двухкамерной и четырехкамерной апикальной трансторакальной позиции ультразвукового датчика. При этом нарушение систолической функции ЛЖ констатировали при уровнях его ФВ менее 40 % [58,83].

Массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) по данным ЭхоКГ вычисляли с использованием «кубической» регрессионной формулы R. Devereux и соавторов [13]:

$$\text{ММЛЖ} = 0,80 \times 1,04 [(\text{ТМЖПд} + \text{КДР ЛЖ} + \text{ТЗС ЛЖд})^3 - (\text{КДР ЛЖ})^3] + 0,6,$$

где ТМЖПд – толщина межжелудочковой перегородки в конце диастолы;

КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер ЛЖ;

ТЗС ЛЖд – толщина задней стенки ЛЖ в конце диастолы.

Вычисленные величины ММЛЖ индексировали на ППТ.

Особенности регионарной сократимости миокарда ЛЖ в покое оценивали в соответствии с рекомендациями Американского Общества Эхокардиографии по индексу нарушения движения стенок (ИНДС) ЛЖ [129,130]. Так, геометрическую модель ЛЖ подразделяли на 16 сегментов, для каждого из которых предусматривали следующие иерархические индексы особенностей движения:

1 – нормальное движение

2 – гипокинезия

3 – акинезия

4 – дискинезия (разнонаправленное движение).

Величины ИНДС более 1,0 расценивали как наличие инфаркт-обусловленного нарушения локальной сократимости миокарда ЛЖ.

Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру

По завершении наблюдения всем 136 постинфарктным больным на амбулаторном этапе проводилось суточное электрокардиографическое мониторирование по Холтеру с постоянной записью в течение суток на трехканальном регистраторе Medilog AR4 plus (производитель OXFORD MEDICAL, Великобритания). По результатам исследования были проанализированы нарушения ритма сердца (ТП или ФП, частая ЖЭС более 30 в час и / или 1000 в сутки, ЖТ, ФЖ), которые расценивались как электрокардиографические маркеры ремоделирования ЛЖ [9].

2.6 Лабораторные методы исследования

В рамках стандартного клинико-лабораторного обследования на госпитальном этапе определяли тропонин I (анализатор IMMULITE, фирма Siemens) во время первичного обследования в ПО и через 24 часа после ЧКВ. Кроме того, при поступлении и по завершении наблюдения в рамках биохимического анализа крови оценивали показатели липидограммы, креатинина, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, общего билирубина и его фракций (анализатор COBAS 501, фирма ROCHE, энзиматический колориметрический метод).

Определение СКФ выполнялось с использованием онлайн-калькулятора по формуле СКД-EPI (Chronic Kidney Disease EPIdemiology Collaboration Formula) с учетом пола пациентов, значений сывороточного креатинина, возраста и массы тела. На основании расчета СКФ определялась стадия ХБП у пациентов в соответствии с общепринятой классификацией по категориям СКФ (C1 – C5) [17].

Для серийной оценки сывороточных концентраций биомаркеров, именуемых в настоящем исследовании биохимическими маркерами ремоделирования ЛЖ [84,163], – вч-ТнТ, NT-proBNP, вч-СРБ – у всех пациентов были взяты образцы цельной крови с последующей

пробоподготовкой и анализом. Сывороточные уровни NT-proBNP (тест-системы ROCHE COBAS, Швейцария), а также вч-ТнТ (тест-система ROCHE ELECSYS, Швейцария) определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) на анализаторе для лабораторной экспресс-диагностики COBAS E411 (производитель ROCHE, Швейцария); величины вч-СРБ определяли на иммунохемилюминесцентном анализаторе IMMULITE 1000 (производитель SIEMENS, Германия). В соответствии с нормативами клинко-диагностической лаборатории БУ «ОКД ЦД и ССХ» референсными считались уровни: вч-ТнТ – до 1,0 нг/мл; вч-СРБ – до 3,0 мг/л, NT-proBNP – до 125 пг/мл.

2.7 Характеристика фармакоинвазивных лечебных стратегий

Результаты применения стратегий фармакоинвазивной реперфузии ИЗКА у больных в острой фазе ИМпСТ представлены в таблице 2.

Так, при поступлении пациентов в клинику, часть из них (34 % в группе 1 и 38 % в группе 2) получили в соответствии с показаниями для ИМпСТ догоспитальный системный тромболизис четырьмя разрешенными в отечественной практике фибринолитическими средствами (проурокиназа, фортеплаза, альтеплаза, тенектеплаза) без достоверных различий между группами, все $p > 0,05$.

Фибринолитическая терапия проводилась пациентам либо бригадой скорой медицинской помощи (БСМП) на этапе транспортировки в БУ «ОКД ЦД и ССХ», либо в первичных сосудистых отделениях медицинских организаций ХМАО-Югры перед транспортировкой в БУ «ОКД ЦД и ССХ» на основании отсутствия возможности выполнения ЧКВ в пределах 180 минут от начала ОКС с подъемом сегмента ST по месту жительства.

Всем 136 пациентам в острой фазе ИМпСТ в рамках ЧКВ были имплантированы голометаллические стенты, а также стенты с лекарственным покрытием (паклитаксел, сиролimus, эверолимус, зотаролимус) без

достоверной разницы в типах стентов между группами исследования, все $p > 0,05$.

Таблица 2 – Фармакоинвазивные лечебные стратегии в острой фазе ИМпСТ

Показатели	Группа 1, n=68	Группа 2, n=68	p
Тромболитическая терапия			
ТЛ перед ЧКВ, n (%)	23 (34)	26 (38)	0,5921
Тромболитик, n (%):			
- Проурокиназа	3 (13)	6 (23)	0,3654
- Фортеплазе	1 (4)	2 (8)	0,6260
- Альтеплаза	8 (35)	9 (36)	0,9902
- Тенектеплаза	11 (48)	9 (36)	0,3477
Коронароангиография и ЧКВ			
Шкала SYNTAX, баллы, Me [25 %; 75 %]	19,0 [12,0; 29,5]	19,0 [14,5; 23,8]	0,6809
ИЗКА, n (%):			
- ПМЖВ ЛКА	26 (38)	33 (49)	0,2258
- ОВ ЛКА	14 (21)	10 (15)	0,3683
- ПКА	32 (47)	26 (38)	0,2982
Вспомогательное ЧКВ после эффективного ТЛ, n (%)	15 (22)	16 (24)	0,8380
Спасительное ЧКВ после неэффективного ТЛ, n (%)	8 (12)	9 (13)	0,7954
Первичное ЧКВ, n (%)	45 (66)	43 (63)	0,7197
Ангиопластика со стентированием ИЗКА, n (%)	44 (65)	47 (69)	0,5846
Прямое стентирование ИЗКА, n (%)	24 (35)	21 (31)	0,5846

Продолжение таблицы 2

Показатели	Группа 1, n=68	Группа 2, n=68	p
Протяженность стентированных сегментов, мм, Me [25 %; 75 %]	24,0 [20,0; 37,0]	26,5 [24,0; 32,0]	0,6573
Пациенты, получившие:			
- один стент, n (%)	49 (72)	53 (78)	0,2359
- два стента, n (%)	19 (28)	15 (22)	0,4283
Примечания: n – число пациентов; Me [25%; 75 %] – медиана и перцентили; p – уровень достоверности.			

В течение клинического исследования повторное ЧКВ в ИЗКА как на госпитальном этапе, так и в плановом порядке после выписки у лиц обеих групп не выполнялось. Больные с инфаркт-зависимым поражением ствола ЛКА в наблюдении не включались.

Как видно в таблице 2 при анализе результатов инвазивных коронарных вмешательств нами не установлены статистически достоверные различия в выраженности атеросклеротического поражения коронарного русла (по количеству баллов шкалы SYNTAX), характеристиках проведенного ЧКВ (первичное ЧКВ, вспомогательное ЧКВ, спасительное ЧКВ, ангиопластика со стентированием ИЗКА, прямое стентирование ИЗКА), типах ИЗКА (передняя межжелудочковая ветвь (ПМЖВ) левой коронарной артерии (ЛКА), огибающая ветвь (ОВ) ЛКА, правая коронарная артерия (ПКА)), а также по количеству и протяженности стентированных сегментов между пациентами исследуемых групп, все $p > 0,05$.

В послеоперационном периоде больные переводились в отделение ОАР, затем в ПИТ кардиологического стационара для дальнейшего непрерывного наблюдения и лечения.

2.8 Характеристика медикаментозного лечения пациентов на госпитальном и амбулаторном этапах

До развития ИМпСТ 106 (78 %) больных не принимали плановую медикаментозную терапию. При этом 30 (22 %) пациентов принимали лекарственные средства, без достоверных различий между группами исследования (14 лиц в первой группе против 16 пациентов во второй группе, $p = 0,6792$). Из 30 пациентов, регулярно принимавших терапию в течение не менее чем трех предшествующих месяцев до ИМпСТ, антитромботические препараты (ацетилсалициловая кислота, P2Y₁₂-ингибиторы тромбоцитов) получали 16 (53 %) лиц; 13 (43 %) – статины; 21 (70 %) – ингибиторы АПФ или антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА-II); 11 (37 %) – β -АБ. Все 4 перечисленные группы препаратов принимали всего 8 (27 %); 3 из этих групп – еще 5 (17 %) больных.

Проводимая в остром периоде ИМпСТ и на постинфарктном этапе базисная медикаментозная терапия отвечала положениям отечественных и международных клинических рекомендаций [10,21,26,30,111,143,193].

На этапе транспортировки БСМП или при поступлении в ПО перед ЧКВ всем пациентам назначали клопидогрель в нагрузочной дозе 600 мг или тикагрелор 180 мг и ацетилсалициловую кислоту в дозе 300 мг. После имплантации стента пациенты продолжали принимать двойную антиагрегантную терапию в течение 12 месяцев от начала ИМпСТ (клопидогрель – 75 мг/сут или тикагрелор – 180 мг/сут, а также аспирин – 75-100 мг/сут).

На госпитальном этапе (таблица 3) после ЧКВ в условиях ОАР / ПИТ, а затем в кардиологическом отделении все больные острым ИМпСТ получали парентеральные (внутривенные или подкожные инъекции) лекарственные препараты (нитраты, наркотические анальгетики, антикоагулянты, антиагреганты, β -АБ) по стандарту лечения без статистических различий между группами исследования ($p > 0,05$).

Таблица 3 – Характеристика медикаментозной терапии с парентеральным введением у пациентов с ИМпСТ на госпитальном этапе после ЧКВ

Классы лекарственных препаратов, n (%)	Группа 1, n=68	Группа 2, n=68	p
Нитраты	68 (100)	68 (100)	1,0000
Наркотические анальгетики	6 (9)	4 (6)	0,5111
Нефракционированный гепарин	8 (12)	5 (7)	0,3816
Низкомолекулярный гепарин	42 (62)	36 (52)	0,2982
Блокаторы Ха фактора свертывания	18 (27)	27 (40)	0,1010
Прямые ингибиторы тромбина	5 (7)	2 (3)	0,2443
Ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa	2 (3)	0 (0)	0,1542
Дополнительное введение β-АБ	2 (3)	1 (2)	0,5593
Примечания: n – количество лиц, p – уровень достоверности.			

В это же время пероральная таблетированная терапия у наблюдаемых лиц в обеих группах, согласно данным таблицы 4, включала: антитромботические препараты – ацетилсалициловая кислота, и P2Y12-ингибиторы тромбоцитов (клопидогрель, тикагрелор); β-АБ (метопролола сукцинат); ингибиторы АПФ (лизиноприл, периндоприл и рамиприл); АРА-II (лозартан); статины (аторвастатин).

Дополнительно в ряде случаев пациенты получали блокаторы минералокортикоидных рецепторов (БМКР) (спиронолактон, эплеренон); петлевые и тиазидные диуретики (торасемид, фуросемид, гидрохлортиазид, индапамид); антиаритмические препараты (амиодарон). Все перечисленные пероральные препараты пациенты получали в равной степени ($p > 0,05$).

Важно отметить, что на госпитальном этапе лечения во второй группе пациентов, получивших кардиопротекцию, потребность в дополнительном приеме таблетированных нитратов была достоверно ниже на 8 %, чем в первой группе сравнения (анализ таблиц сопряженности, $p = 0,0288$).

Таблица 4 – Характеристика пероральной медикаментозной терапии у пациентов с ИМпСТ на госпитальном этапе после ЧКВ

Классы лекарственных препаратов, n (%)	Группа 1, n=68	Группа 2, n=68	p
Ингибиторы АПФ	65 (96)	63 (93)	0,4661
АРА-II	3 (4)	5 (7)	0,6486
β -АБ	68 (100)	68 (100)	1,0000
Статины	68 (100)	68 (100)	1,0000
Ацетилсалициловая кислота	66 (97)	67 (99)	0,5593
Ингибиторы P2Y12-рецепторов тромбоцитов	68 (100)	68 (100)	1,0000
БМКР	14 (21)	9 (13)	0,0842
Диуретики	15 (22)	13 (19)	0,7197
Антиаритмические препараты	9 (13)	6 (9)	0,4115
Нитраты	7 (10)	1 (2)	0,0288
Примечания: n – количество пациентов, p – уровень достоверности.			

Далее все 136 пациентов продолжали получать назначенное на этапе кардиологического стационара лечение на протяжении последующего амбулаторного наблюдения в течение одного месяца от начала ИМпСТ со средней и высокой приверженностью без достоверных различий в обеих группах (7,0 [6,0; 9,0] баллов по 8-балльной шкале Мориски-Грин (ММАС-8) в группе 1 и 7,0 [6,0; 8,0] в группе 2, $p = 0,7903$) [180].

Характеристика медикаментозного лечения у наблюдаемых постинфарктных лиц на амбулаторном этапе представлена в таблице 5.

Так, в процессе анализа таблиц сопряженности нами не выявлено значимых различий в назначении всех представленных классов лекарственных средств (таблица 5), кроме БМКР, которые назначались на

амбулаторном этапе реже на 12 % постинфарктным лицам второй группы по сравнению с первой группой ($p = 0,0332$).

Таблица 5 – Характеристика пероральной медикаментозной терапии у наблюдаемых постинфарктных лиц на амбулаторном этапе

Классы лекарственных препаратов, n (%)	Группа 1, n=68	Группа 2, n=68	p
Ингибиторы АПФ	65 (96)	63 (93)	0,4661
АРА-II	2 (3)	3 (4)	0,6486
β -АБ	68 (100)	68 (100)	1,0000
Статины	68 (100)	68 (100)	1,0000
Ацетилсалициловая кислота	66 (97)	67 (99)	0,5593
P2Y12-ингибиторы тромбоцитов	68 (100)	68 (100)	1,0000
Нитраты	3 (4)	1 (2)	0,3101
Антагонисты кальция	7 (10)	3 (4)	0,1888
Блокаторы If-каналов	1 (2)	1 (2)	1,0000
Диуретики	12 (18)	9 (13)	0,5695
Антиаритмические препараты	11 (16)	7 (10)	0,3115
Антикоагулянты	6 (9)	2 (3)	0,1449
БМКР	12 (18)	4 (6)	0,0332
Примечания: n – количество лиц, p – уровень достоверности.			

2.9 Статистический анализ данных исследования

С целью объективизации данных динамического наблюдения за пациентами и последующего научно-статистического анализа создана электронная база данных в системе EXCEL 2010 (производитель MICROSOFT, США). 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 представили как среднее (M) ± стандартное отклонение (SD); средние значения парных групп сравнивали с помощью t-теста Student. 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*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 [79,172].

Многофакторный анализ между различными переменными, влияющими на исходы наблюдения проводили с использованием метода бинарной логистической регрессии.

2.10 Благодарности

Выражаю 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. Выражаю 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 адресую заведующему кардиологическим отделением № 1 Сеитову Алексею Александровичу за помощь в организации клинического исследования на базе отделения. Вместе с этим благодарю Гунченко Наталью Дмитриевну, заведующего отделением функциональной диагностики, за помощь в организации проведения функциональных методов исследования: эхокардиографии и мониторинга ЭКГ по Холтеру. Дополнительно выражаю благодарность Шепиловой Ирине Борисовне, заведующему отделением клинко-диагностической лаборатории, за возможность выполнения стандартных и иммуноферментных лабораторных методов исследования биохимических кардиальных маркеров. Вместе с этим, сердечно благодарю студентов и ординаторов кафедры кардиологии за помощь в организации динамического наблюдения пациентов, поддержание регулярной связи с больными, содействие в заполнении исследовательской медицинской документации, заполнение электронной базы данных пациентов для статистического анализа.

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Анализ динамики эхокардиографических маркеров ремоделирования левого желудочка

Всем 136 наблюдавшимся нами больным ИМпСТ серийно выполнялась ЭхоКГ в 1-е сутки после ЧКВ (1 этап) и 3-5-е сутки (2-й этап) после ЧКВ на стационарном этапе лечения, а также после выписки – на 37 ± 7 (30 – 44) сутки от начала ИМпСТ (3 этап).

При анализе данных ЭхоКГ мы сфокусировались на изучении трех ключевых эхокардиографических маркеров ВРЛЖ в острой фазе ИМпСТ и в постинфарктном периоде: маркера дилатации ЛЖ – ИКДО ЛЖ и маркеров систолической дисфункции миокарда ЛЖ – ИКСО ЛЖ и ФВ ЛЖ.

Таблица 6 – Показатели ИКДО ЛЖ на трех этапах исследования у пациентов с ИМпСТ (от 1 до 37 ± 7 суток)

Показатели Me [25 %; 75 %]	Группа 1, n = 68	Группа 2, n = 68	p
ИКДО ₁ ЛЖ, мл/м ²	62 [58; 69]	62 [58; 70]	0,9151
ИКДО ₂ ЛЖ, мл/м ²	64 [59; 71]	63 [57; 69]	0,3973
ИКДО ₃ ЛЖ, мл/м ²	66 [60; 75]	62 [58; 67]	0,0211
Δ ИКДО ₁₋₃ ЛЖ, мл/м ² (%)	4 (7)	0 (0)	0,0012

Примечания: n – количество пациентов; эхо-показатель₁ – первый этап; эхо-показатель₂ – второй этап; эхо-показатель₃ – третий этап исследования; Δ – динамическое изменение эхо-показателя; Me [25 %; 75 %] – медиана и перцентили; p – уровень достоверности.

В соответствии с данными таблицы 6, при попарном сравнении показателей ИКДО ЛЖ (тест Манна-Уитни) нами не выявлены различия между группами на первом и втором этапах ЭхоКГ ($p = 0,9151$ и

$p = 0,3973$, соответственно), однако найдены достоверные различия на третьем этапе ЭхоКГ ($p = 0,0211$). В динамике рост ИКДО ЛЖ в группе 1 оказался на 7 % выше, чем в группе 2 ($p = 0,0012$).

При проведении однофакторного дисперсионного анализа Фридмана установлено, что у первой группы лиц в динамике дилатация камеры ЛЖ (по нарастанию его ИКДО) достоверно увеличилась на 7 % от исходных показателей ($p = 0,0001$), но без существенных изменений во второй группе лиц ($p = 0,5647$).

Исходные значения ИКСО ЛЖ при попарном сравнении (тест Манна-Уитни) между изучаемыми группами лиц на первом этапе ЭхоКГ не различались ($p = 0,4794$). На втором этапе исследования нами установлена статистическая достоверность различий ИКСО ЛЖ ($p = 0,0492$). При этом по завершению наблюдения (этап 3) величины ИКСО ЛЖ в двух группах различались существенно ($p < 0,0001$), что показано в таблице 7.

Таблица 7 – Показатели ИКСО ЛЖ на трех этапах исследования у больных ИМПСТ (от 1 до 37 ± 7 суток)

Показатели, Me [25 %; 75 %]	Группа 1, n = 68	Группа 2, n = 68	p
ИКСО ₁ ЛЖ, мл/м ²	28 [25; 34]	30 [25; 37]	0,4794
ИКСО ₂ ЛЖ, мл/м ²	33 [27; 39]	29 [25; 34]	0,0492
ИКСО ₃ ЛЖ, мл/м ²	36 [27; 42]	26 [23; 31]	< 0,0001
Δ ИКСО ₁₋₃ ЛЖ, мл/м ² (%)	8 (28)	- 4 (13)	< 0,0001
Примечания: n – количество пациентов; эхо-показатель ₁ – первый этап; эхо-показатель ₂ – второй этап; эхо-показатель ₃ – третий этап исследования; Δ – динамическое изменение эхо-показателя; Me [25 %; 75 %] – медиана и перцентили; p – уровень достоверности.			

Однофакторный дисперсионный анализ Фридмана продемонстрировал отчетливую внутригрупповую динамику ИКСО ЛЖ от первых суток ИМПСТ

(этап 1) до одного месяца наблюдения (этап 3) в обеих группах больных. Так, в первой группе установлено увеличение данного показателя на 28 % ($p = 0,0001$), и наоборот, во второй группе у пациентов ИКСО ЛЖ уменьшился на 13 % от первоначальных значений ($p = 0,0001$). Различие между разнонаправленными динамическими величинами ИКСО ЛЖ составило 15 % (тест Манна-Уитни, $p < 0,0001$).

Аналогично с исходными показателями объемов ЛЖ, на первом этапе эхокардиографии в первые сутки после ЧКВ (этап 1) величины ФВ ЛЖ в группах 1 и 2 существенно не различались (тест Стьюдента, $p = 0,3248$). При этом нами выявлены значимые различия в показателях ФВ ЛЖ на этапе 2 ($p = 0,0164$) и через один месяц наблюдения на третьем этапе ($p = 0,0081$), как показано в таблице 8.

Таблица 8 – Показатели ФВ ЛЖ на трех этапах исследования у лиц с ИМпST (от 1 до 37 ± 7 суток)

Показатели, M \pm SD	Группа 1, n = 68	Группа 2, n = 68	p
ФВ ₁ ЛЖ, %	52 \pm 8	51 \pm 7	0,3248
ФВ ₂ ЛЖ, %	50 \pm 9	53 \pm 7	0,0164
ФВ ₃ ЛЖ, %	48 \pm 9	56 \pm 6	0,0081
Δ ФВ ₁₋₃ ЛЖ, % (%)	- 4 (8)	5 (10)	< 0,0001
Примечания: эхо-показатель ₁ – первый этап; эхо-показатель ₂ – второй этап; эхо-показатель ₃ – третий этап эхокардиографии; Δ – динамическое изменение эхо-показателя; M – среднее значение; SD – стандартное отклонение; p – уровень достоверности.			

По результатам проведения однофакторного дисперсионного анализа изменение значений ФВ ЛЖ в процессе исследования (подобно динамике показателей ИКСО ЛЖ) также оказалось разнонаправленным: со снижением ФВ ЛЖ на 8 % в группе 1 ($p = 0,0009$) и ее увеличением на 10 % в группе 2

($p < 0,0001$) на протяжении одного месяца. Динамические величины также продемонстрировали статистически значимую разницу на 18 % ($p < 0,0001$).

При сопоставлении эхокардиографических маркеров ВРЛЖ (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 %, $p = 0,0122$).

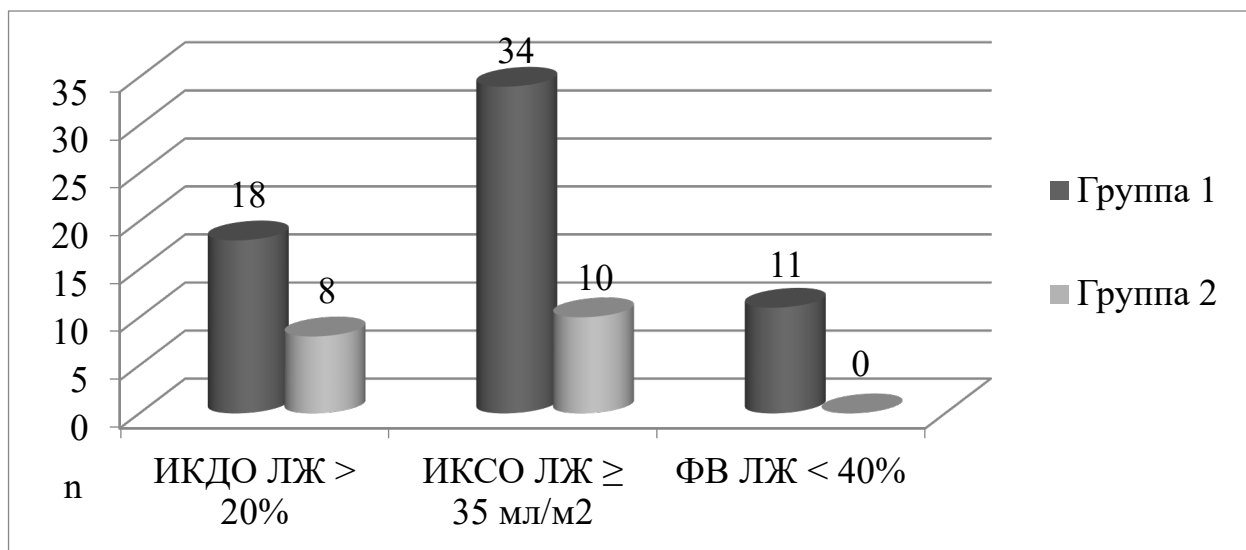


Рисунок 2 – Количество (n) выявленных эхокардиографических маркеров ВРЛЖ у постинфарктных лиц обеих групп

Результаты изучения различных исходов ремоделирования ЛЖ по данным ЭхоКГ и клинических исходов на основании анализа таблиц сопряженности у пациентов с ИМпST по завершении наблюдения изложены в таблице 9.

Таблица 9 – Клинико-эхокардиографические исходы у пациентов с ИМпST по окончании наблюдения – через 37 ± 7 суток

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 СН (ФК II-IV)	26 (38)	5 (6)	0,0240
Застойная СН (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.			

Так, ВРЛЖ 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 %, $p = 0,0181$).

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 СН 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).

Так, в таблице 9 показано, что развитие симптомной СН (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 СН формирование застойной СН (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.

Далее нами изучена динамика дополнительных эхокардиографических показателей в обеих группах пациентов с ИМпСТ, которые также влияют на течение и прогноз ремоделирования ЛЖ в постинфарктном периоде, что представлено в таблице 10.

Так, при сопоставлении показателей этапа 3 ЭхоКГ по завершении динамического наблюдения (37 ± 7 суток) с исходным первым этапом эхокардиографии в первые сутки ИМпСТ после ЧКВ, нами оценены: выраженность гипертрофии ЛЖ по индексу его массы миокарда (ИММ ЛЖ);

диастолическая функция ЛЖ по динамике пиковых скоростей E / A трансмитрального кровотока; состояние регионарной сократимости ЛЖ по индексу нарушения движения стенок (ИНДС) ЛЖ; размер левого предсердия (ЛП).

Таблица 10 – Динамика дополнительных эхокардиографических показателей у пациентов с ИМпСТ на протяжении наблюдения (1 месяц)

Показатели, Me [25 %; 75 %]	Группа 1 (n=68)	Группа 2 (n=68)	p
ИММ ₁ ЛЖ, г/м ²	112 [97; 125]	113 [104; 128]	0,5013
ИММ ₃ ЛЖ, г/м ²	117 [104; 134]	114 [98; 126]	0,1717
Δ ИММ ЛЖ ₁₋₃ , г/м ² (%)	5 (5)	1 (1)	0,0521
E / A ₁	0,8 [0,7; 0,9]	0,8 [0,8; 0,9]	0,2688
E / A ₃	0,8 [0,7; 0,9]	1,0 [0,9; 1,0]	< 0,0001
Δ E / A ₁₋₃ , %	0 (0)	0,2 (25)	0,0014
ИНДС ₁ ЛЖ	1,13 [1,09; 1,25]	1,13 [1,06; 1,19]	0,3033
ИНДС ₃ ЛЖ	1,13 [1,00; 1,25]	1,06 [1,00; 1,13]	0,0086
Δ ИНДС ЛЖ ₁₋₃ , %	0 (0)	- 0,07 (6)	0,0112
ЛП ₁ , см	3,6 [3,4; 3,8]	3,6 [3,6; 3,9]	0,0552
ЛП ₃ , см	3,8 [3,6; 4,1]	3,7 [3,6; 4,0]	0,0609
Δ ЛП ₁₋₃ , см (%)	0,2 (6)	0,1 (3)	0,0829
Примечания: эхо-показатель ₁ – первый этап; эхо-показатель ₃ – третий этап эхокардиографии; Δ – динамическое изменение показателя эхокардиографии; Me [25 %; 75 %] – медиана и перцентили; p – уровень достоверности.			

При анализе данных таблицы 10, в двух выделенных группах пациентов дополнительные эхокардиографические показатели, характеризующие формирование ремоделирования ЛЖ, продемонстрировали некоторые динамические изменения.

Так, в первой группе выявлено достоверное увеличение ИММ ЛЖ на 5 % относительно исходных значений (тест Вилкоксона, $p = 0,0032$), однако без значимой внутригрупповой динамики ИММ ЛЖ в группе 2 ($p = 0,6453$). При попарном сравнении значений ИММ ЛЖ между группами пациентов (тест Манна-Уитни) существенных различий не выявлено как на первом ($p = 0,5013$), так и на третьем этапах исследования ($p = 0,1717$), а также между динамическими величинами ИММ ЛЖ двух групп ($p = 0,0521$).

В это же время динамика пиковых скоростей трансмитрального кровотока Е / А имела отчетливый позитивный рост во второй группе лиц на 25 % (тест Вилкоксона, $p < 0,0001$) по окончании наблюдения в сравнении с исходными значениями, а величина этого показателя в конце исследования (на третьем этапе ЭхоКГ) оказалась достоверно выше во второй группе по сравнению с первой группой больных (тест Манна-Уитни, $p < 0,0001$). Динамические изменения соотношения Е / А оказались на 25 % достоверно выше в группе 2, чем в группе 1 (тест Манна-Уитни, $p = 0,0014$).

Динамика ИНДС ЛЖ показала достоверное снижение величин на 6 % во второй группе пациентов (тест Вилкоксона, $p < 0,0001$), однако значимой внутригрупповой динамики у пациентов первой группы не выявлено ($p > 0,05$). При попарном сравнении установлено, что на третьем этапе ЭхоКГ данный показатель оказался значимо ниже в группе 2 в сравнении с группой 1 (тест Манна-Уитни, $p = 0,0086$), а динамическое изменение ИНДС ЛЖ второй группы также оказалось на 6 % достоверно ниже такового первой группы исследования (тест Манна-Уитни, $p = 0,0112$).

В процессе анализа внутригрупповой динамики размеров ЛП выявлено: достоверное увеличение ЛП на 6 % в группе 1 относительно исходных значений (тест Вилкоксона, $p < 0,0001$), но без отчетливых изменений размера ЛП в группе 2 ($p = 0,0639$) в сравнении с их исходными уровнями на первом этапе ЭхоКГ. Статистически значимых различий при попарном сравнении размеров ЛП (тест Манна-Уитни) между группами пациентов на

первом и третьем этапах ЭхоКГ, а также между динамическими величинами ЛП нами также не выявлено ($p > 0,05$).

3.2 Анализ электрокардиографических маркеров ремоделирования левого желудочка у пациентов в острой фазе инфаркта миокарда и в постинфарктном периоде

На госпитальном этапе по данным прикроватного ЭКГ-мониторинга, регистрации стандартной ЭКГ и суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру, нами проанализированы нарушения ритма и проводимости сердца у больных острым ИМпСТ, что представлено в таблице 11.

Таблица 11 – Преходящие нарушения ритма и проводимости сердца на госпитальном этапе после проведения ЧКВ

Показатели, n (%)	Группа 1, n=68	Группа 2, n=68	p
Нарушения ритма сердца			
Желудочковая тахикардия	2 (3)	0 (0)	0,1542
Фибрилляция желудочков	1 (2)	0 (0)	0,3155
Фибрилляция предсердий	7 (10)	4 (6)	0,3454
Трепетание предсердий	0 (0)	1 (2)	0,7299
Итого	10 (15)	5 (7)	0,1711
Нарушения проводимости			
Атриовентрикулярная блокада	4 (6)	5 (7)	0,7301
Синусовая брадикардия	4 (6)	6 (9)	0,5111
Итого	8 (12)	11 (16)	0,4581
Примечания: n – количество пациентов, p – уровень достоверности.			

По данным анализа таблиц сопряженности нами не выявлены достоверные различия в частоте развития как пароксизмальных предсердных

и желудочковых аритмий, так и преходящих нарушений проводимости, у пациентов обеих групп на госпитальном этапе лечения ($p > 0,05$).

Несмотря на отсутствие достоверности между изучаемыми показателями по отдельности, суммарное количество жизнеопасных нарушений ритма (эпизоды ТП и ФП, неустойчивой ЖТ, купированные антиаритмическими средствами, а также пароксизм ФЖ, купированный электроимпульсной терапией) было более, чем вдвое меньше во второй группе пациентов с ИМпST, получивших кардиопротекцию (7 %), по сравнению с первой группой сравнения (15 %).

В контексте обсуждения побочных эффектов β -АБ необходимо отметить, что внутривенное введение метопролола перед ЧКВ во второй группе лиц не ассоциировалось с достоверно значимым ростом случаев синусовой брадикардии и замедлением атриовентрикулярной (АВ) проводимости в сравнении первой группой исследования. Так, в первой группе преходящая АВ-блокада 1-й степени имела место в 3 случаях (4 %), 2-й степени – в одном случае (2 %); во второй группе АВ-блокада 1 степени диагностировала у двух пациентов (3 %), 2-й степени – у 3 лиц (4 %). Все описанные нарушения проводимости у пациентов обеих групп разрешались путем временной отмены или снижения дозы таблетированного метопролола сукцината с последующим его возвратом в схему базисной терапии в дозе 6,25 – 25 мг/сут, способной удерживать синусовый ритм не ниже 60 уд/мин.

По завершении наблюдения всем пациентам в рамках планового завершающего амбулаторного визита к кардиологу в качестве компонента инструментального обследования выполнялась стандартная ЭКГ, а также суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру. Результаты электрокардиографических данных представлены в таблице 12.

По результатам анализа таблиц сопряженности 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, $p = 0,0332$.

Таблица 12 – 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.			

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

3.3 Анализ клинико-лабораторных показателей и биохимических маркеров ремоделирования левого желудочка

Нами выбраны и проанализированы ключевые показатели стандартного биохимического анализа крови (сывороточный креатинин (СКр), аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), глюкоза крови (ГлКр)).

Стандартные биохимические показатели взяты на госпитальном этапе (1-3 сутки) и во время завершающего амбулаторного визита к врачу – через один месяц (37 ± 7 дней), что продемонстрировано в таблице 13.

При анализе СКр в группах пациентов отмечен разнонаправленный характер изменений. Так, в первой группе лиц при анализе зависимых выборок (тест Вилкоксона) отмечалось достоверное внутригрупповое нарастание величин СКр на 5 % ($p = 0,0004$) относительно их соответствующих исходных значений. Во второй группе, наоборот, отмечено недостоверное внутригрупповое снижение СКр ($p = 0,1370$) в сравнении с их соответствующими исходными уровнями.

Таблица 13 – Биохимические показатели у больных ИМпСТ на госпитальном этапе и через один месяц (37 ± 7 дней)

Показатели Me [25%; 75%]	Группа 1, n=68	Группа 2, n=68	p
СКр ₁ , мкмоль/л	86 [79; 94]	85 [74; 97]	0,6808
СКр ₂ , мкмоль/л	90 [84; 107]	81 [74; 94]	0,0005
Δ - СКр, мкмоль/л (%)	4 (5)	-4 (5)	0,0001
АЛТ ₁ , ед/л	36 [26; 51]	32 [21; 47]	0,1946
АЛТ ₂ , ед/л	26 [20; 37]	29 [22; 33]	0,5013
Δ АЛТ ₁₋₂ , ед/л (%)	-10 (28)	-3 (10)	0,0002
АСТ ₁ , ед/л	58 [32; 87]	35 [25; 62]	0,0028
АСТ ₂ , ед/л	20 [17; 27]	22 [18; 30]	0,1239
Δ АСТ ₁₋₂ , ед/л (%)	-38 (66)	-13 (37)	0,0211
ГлКр ₁ , ммоль/л	5,1 [4,5; 5,7]	6,4 [5,5; 8,5]	< 0,0001
ГлКр ₂ , ммоль/л	5,4 [5,0; 6,2]	5,5 [4,8; 6,1]	0,9931
Δ ГлКр ₁₋₂ , ммоль/л (%)	0,3 (6)	-0,9 (14)	0,0368
Примечания: Me [25 %; 75 %] – медиана и перцентили; n – количество лиц; лабораторный показатель ₁ – величина показателя на госпитальном этапе; лабораторный показатель ₂ – значение на амбулаторном этапе через один месяц; Δ – динамическое изменение показателя; p – уровень достоверности.			

Однако при попарном сравнении показателей (тест Манна-Уитни) между группами через месяц обнаружены достоверные различия в уровнях СКр ($p = 0,0005$). Необходимо отметить между двумя группами пациентов достоверное разнонаправленное различие в динамических величинах СКр в общей сумме на 10 % ($p = 0,0001$).

При анализе величин аминотрансфераз (АЛТ, АСТ) необходимо отметить, что несмотря на все найденные достоверные и недостоверные различия, динамика показателей менялась в пределах референтных значений и не превышала как на госпитальном, так и амбулаторном этапах исследования три верхние границы нормы, что приемлемо на фоне регулярного приема пациентами обеих групп аторвастатина в дозе 80 мг/сут.

ГлКр на госпитальном этапе была достоверно выше у пациентов второй группы (тест Манна-Уитни, $p < 0,0001$), что можно связать с внутривенным введением метопролола перед ЧКВ и одномоментным влиянием высокой дозы аторвастатина с одной стороны, а также недостоверно большим ($p > 0,05$) количеством лиц с СД 2 типа (21 %), чем в первой группе пациентов (16 %) с другой стороны.

Динамика значений ГлКр в группах оказалась разнонаправленной (тест Вилкоксона). Установлено достоверное ($p = 0,0212$) нарастание уровней ГлКр в группе 1 на 6 % (в пределах референсных значений), а в группе 2 – статистически значимое снижение концентрации ГлКр на 14 % ($p < 0,0001$) с достижением референсных значений через один месяц наблюдения.

В таблице 14 представлены результаты анализа показателей липидограммы у выделенных групп пациентов с ИМпСТ. При попарном сравнении (тест Манна-Уитни) исходных значений общего холестерина (ОХС) нами не выявлено достоверной разницы ($p = 0,7524$). При попарном сравнении (тест Манна-Уитни) уровень ОХС через один месяц был достоверно ниже во второй группе пациентов ($p = 0,0019$).

При анализе внутригрупповой динамики (тест Вилкоксона) нами выявлено достоверное снижение величин ОХС через один месяц в обеих

группах: в группе 1 имело место снижение на 17 % ($p = 0,0001$), а в группе 2 – на 23 % ($p = 0,0001$) относительно их исходных величин. Также установлено значимое различие динамических показателей ОХС между группами (тест Манна-Уитни, $p = 0,0384$). Аналогичная картина установлена и по уровням холестерина липопротеидов низкой плотности (Х-ЛНП).

Таблица 14 – Показатели липидограммы у больных ИМпСТ на госпитальном этапе и через один месяц

Показатели Me [25 %; 75 %]	Группа 1, n=68	Группа 2, n=68	p
ОХС ₁ , ммоль/л	4,8 [3,9; 5,5]	4,8 [3,8; 5,5]	0,7524
ОХС ₂ , ммоль/л	4,0 [3,6; 4,7]	3,7 [3,2; 4,1]	0,0019
Δ ОХС ₁₋₂ , ммоль/л (%)	-0,8 (17)	-1,1 (23)	0,0384
Х-ЛНП ₁ , ммоль/л	2,9 [2,3; 3,5]	3,2 [2,2; 3,8]	0,3711
Х-ЛНП ₂ , ммоль/л	2,1 [1,8; 2,5]	1,9 [1,5; 2,2]	0,0316
Δ Х-ЛНП ₁₋₂ , ммоль/л (%)	-0,8 (28)	-1,3 (40)	0,0243
Х-ЛВП ₁ , ммоль/л	1,0 [0,9; 1,2]	1,0 [0,9; 1,1]	0,7639
Х-ЛВП ₂ , ммоль/л	1,0 [0,8; 1,1]	1,1 [0,9; 1,2]	0,0073
Δ Х-ЛВП ₁₋₂ , ммоль/л (%)	0 (0)	0,1 (10)	0,0579
ТГ _{ц1} , ммоль/л	1,6 [1,1; 2,2]	1,5 [1,0; 1,9]	0,0425
ТГ _{ц2} , ммоль/л	1,6 [1,1; 2,2]	1,3 [1,0; 1,7]	0,0134
Δ ТГ _{ц1-2} , ммоль/л (%)	0 (0)	-0,2 (13)	0,0822
Примечания: Me [25 %; 75 %] – медиана и перцентили; n – количество лиц; лабораторный показатель ₁ – величина показателя на госпитальном этапе; лабораторный показатель ₂ – значение через один месяц; Δ – динамическое изменение лабораторного показателя; p – уровень достоверности.			

При анализе значений холестерина липопротеидов высокой плотности (Х-ЛВП) нами выявлена лишь достоверная разница при их попарном

сравнении (тест Манна-Уитни) между группами по завершению наблюдения через один месяц ($p = 0,0073$).

Результаты попарного сравнения (тест Манна-Уитни) сывороточных концентраций триглицеридов (ТГц) демонстрируют достоверные различия как среди исходных показателей ($p = 0,0425$) при остром ИМпСТ, так и величин ТГц между группами через один месяц ($p = 0,0134$). Внутригрупповых (тест Вилкоксона) и межгрупповых (тест Манна-Уитни) динамических изменений ТГц в обеих группах на протяжении одного месяца не установлено ($p > 0,05$).

Далее нами изучена посредством серийных измерений (ИФА-тесты) сывороточная активность биохимических маркеров ремоделирования ЛЖ. К таковым относятся: маркер повреждения миокарда (вч-ТнТ), маркер миокардиального воспаления (вч-СРБ) и маркер миокардиального стресса (NT-proBNP).

Нами проанализированы сывороточные уровни маркера миокардиального повреждения – вч-ТнТ, взятые на первом этапе при поступлении в ПО до лечебных вмешательств, и на втором этапе – через 24 часа после ЧКВ по поводу ИМпСТ у пациентов обеих групп, что представлено в таблице 15 и на рисунке 3.

Таблица 15 – Сывороточные уровни вчТнТ в периоперационном периоде (до проведения ЧКВ и через 24 часа после операции)

Показатели, Ме [25 %; 75 %]	Группа 1, n = 68	Группа 2, n = 68	p
Вч-ТнТ ₁ , нг/мл	31 [19; 72]	40 [17; 102]	0,7325
Вч-ТнТ ₂ , нг/мл	203 [130; 684]	87 [68; 145]	0,0008
Примечания: Ме [25 %; 75 %] – медиана и перцентили; n – количество лиц; биомаркер ₁ – величина при поступлении до ЧКВ; биомаркер ₂ – величина через 24 часа после оперативного лечения; p – уровень достоверности.			

Так, 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 ($p = 0,0008$).

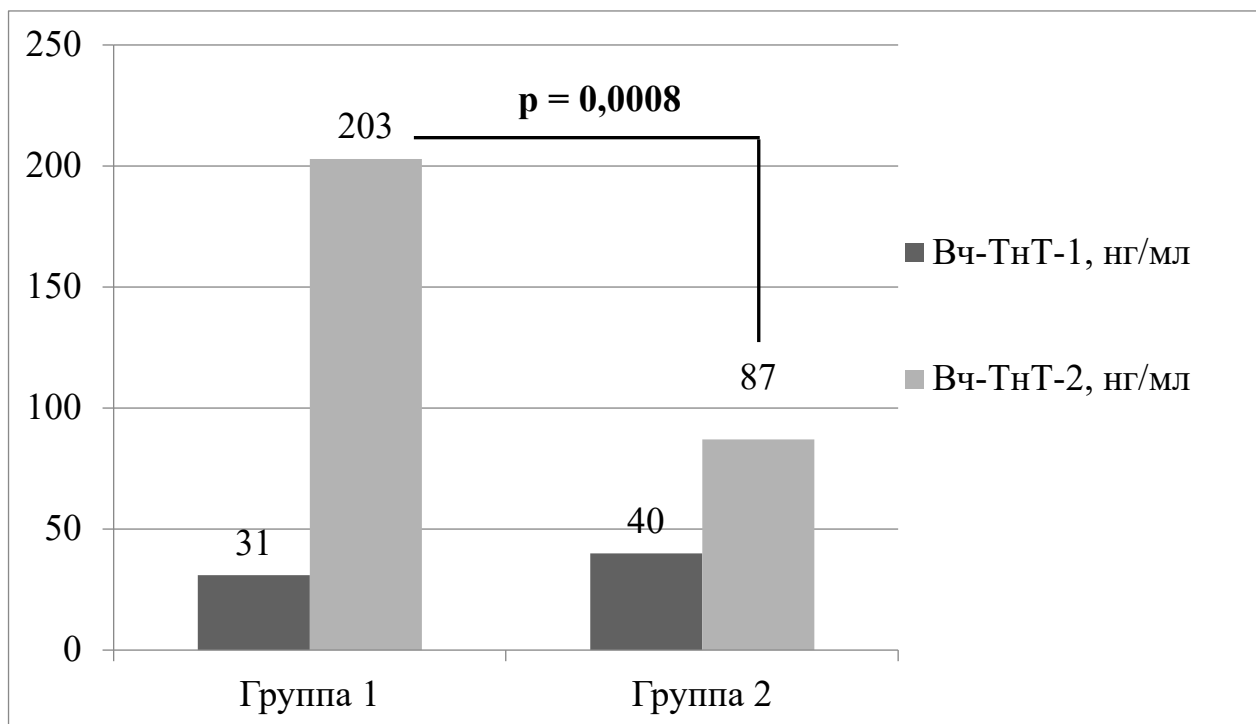


Рисунок 3 – Динамика концентраций вч-ТнТ (нг/мл) у лиц с ИМпСТ обеих групп при поступлении (вч-ТнТ-1) и через 24 часа после ЧКВ (вч-ТнТ-2)

Далее нами изучена динамика сывороточных концентраций маркера миокардиального воспаления – вч-СРБ. Результаты попарного сопоставления показателей между группами лиц получены с помощью теста Манна-Уитни, что продемонстрировано в таблице 16.

Так, исходные концентрации вч-СРБ при поступлении в клинику не различались ($p = 0,0913$). 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 ($p < 0,0001$).

Таблица 16 – Динамика сывороточных уровней вч-СРБ на трех этапах исследования (от 1 до 37 ± 7 суток)

Показатели, Ме [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: биомаркер₁ – величина показателя в первые сутки исследования; биомаркер₂ – величина показателя на вторые сутки; биомаркер₃ – величина показателя через один месяц; Ме [25 %; 75 %] – медиана и перцентили; n – количество пациентов; p – уровень достоверности.

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 ($p < 0,0001$).

Аналогично, результаты попарного сравнения сывороточных уровней маркера миокардиального стресса – NT-proBNP – между группами больных ИМпСТ установлены методом Манна-Уитни.

Как представлено в таблице 17, 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 биомаркера сохранялись значимо более высокими у больных в первой группе по сравнению со второй группой ($p < 0,0001$).

Таблица 17 – Сывороточные уровни NT-proBNP на трех этапах исследования (от 1 до 37 ± 7 суток)

Показатели, Ме [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; Ме [25 %; 75 %] – медиана и перцентили; n – количество пациентов; p – уровень достоверности.			

3.4 Изучение ассоциаций между эхокардиографическими и биохимическими маркерами постинфарктного ремоделирования левого желудочка и кардиопротекторной терапией

Для оценки наличия и выраженности связи между эхокардиографическими и биохимическими маркерами ремоделирования ЛЖ у больных ИМпСТ был проведен корреляционный анализ (таблица 18).

Так, достоверной связи не установлено между ИКДО₁ ЛЖ и концентрациями вч-ТнТ, определенного в ПО и через 24 часа; ИКДО₁ ЛЖ и вч-СРБ, определенного через 24 часа и через 1 месяц; ИКДО₁ ЛЖ и NT-proBNP, определенного в ПО и через 1 месяц ($p > 0,05$). Также нами не выявлена корреляция между величинами ИКДО₂ ЛЖ и уровнями вч-ТнТ, определенного в ПО; между ИКСО₁ ЛЖ и вч-ТнТ, определенного через 24 часа; ФВ₁ ЛЖ и уровнями вч-ТнТ, определенного через 24 часа ($p > 0,05$).

Во всех остальных случаях нами установлены достоверные ассоциации различной степени выраженности между биохимическими и

эхокардиографическими маркерами ремоделирования ЛЖ в динамике наблюдения за 136 больными ИМпСТ обеих групп ($p < 0,05$).

Таблица 18 – Корреляционная связь между биохимическими и эхокардиографическими маркерами ремоделирования ЛЖ на госпитальном этапе лечения пациентов с ИМпСТ

Биомаркеры	Эхокардиографические маркеры					
	ИКДО ₁	ИКДО ₃	ИКСО ₁	ИКСО ₃	ФВ ₁	ФВ ₃
	ЛЖ	ЛЖ	ЛЖ	ЛЖ	ЛЖ	ЛЖ
	г	г	г	г	г	г
Вч-ТнТ ₁	0,09	0,19	0,32*	0,30*	-0,39*	-0,33*
Вч-ТнТ ₂	0,06	0,33*	0,10	0,33*	-0,16	-0,28*
Вч-СРБ ₁	0,30*	0,36*	0,43*	0,45*	-0,45*	-0,46*
Вч-СРБ ₂	0,22	0,35*	0,42*	0,58*	-0,53*	-0,65*
Вч-СРБ ₃	0,06	0,29*	0,34*	0,54*	-0,48*	-0,64*
NT-proBNP ₁	0,19	0,34*	0,37*	0,49*	-0,45*	-0,48*
NT-proBNP ₂	0,31*	0,36*	0,40*	0,58*	-0,45*	-0,55*
NT-proBNP ₃	0,22	0,44*	0,52*	0,65*	-0,63*	-0,66*

Примечания: г – коэффициент корреляции, * – достоверная корреляционная связь, $p < 0,05$; эхо-показатель₁ – величина в первые сутки после ЧКВ (этап 1); эхо-показатель₃ – величина через один месяц наблюдения (этап 3); биомаркер₁ – величина при поступлении пациента в ПО (этап 1); биомаркер₂ – через 24 часа после ЧКВ (этап 2); биомаркер₃ – через один месяц наблюдения (этап 3).

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 (ППК) = 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.

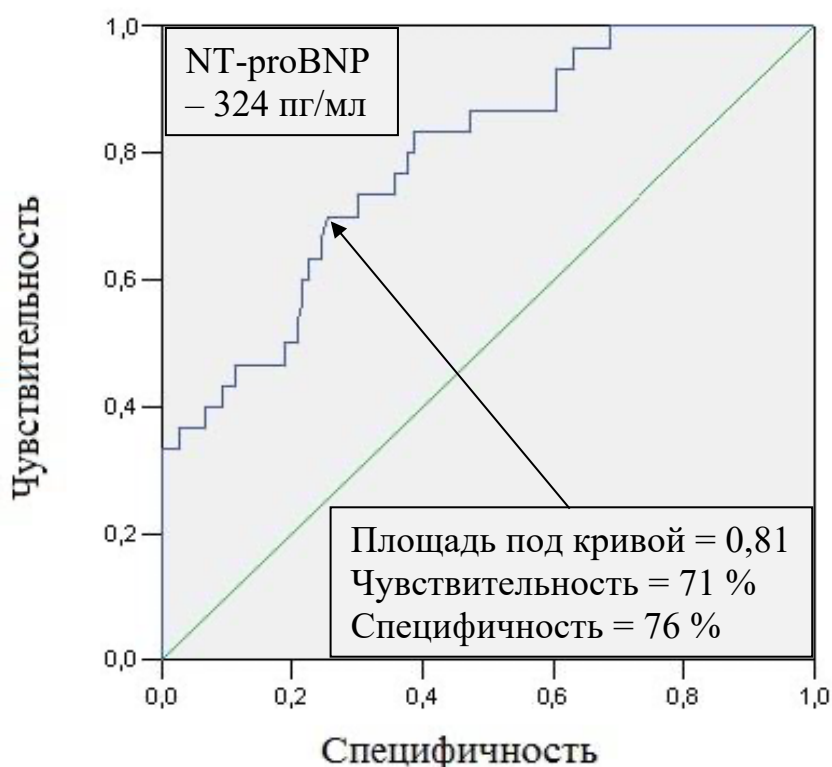


Рисунок 4 – Результаты ROC-анализа по прогнозированию ВРЛЖ с клиническими проявлениями ХСН с помощью показателя NT-proBNP при поступлении в ПО до проведения ЧКВ

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, в которой зависимой переменной установлено ВРЛЖ с клиническими проявлениями ХСН; в качестве независимых переменных, диагностированных на первом этапе при поступлении в ПО до проведения ЧКВ, выступили: вч-ТнТ₁, NT-proBNP₁ более 324 пг/мл, СКр₁, применение кардиопротекции, ЧСС. Качество модели определено достоверно высоким ($\chi^2 = 49,5$, $p = 0,0001$), характеристика модели представлена в таблице 19.

Таблица 19 – 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
СКр 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.			

Таким образом, при многофакторном анализе определено, что применение кардиопротекторной терапии и сывороточный уровень NT-proBNP₁ более 324 пг/мл у пациентов 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, $p = 0,0003$).

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 тромболизис 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 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 ($p = 0,0001$).

Для дальнейшего исследования влияния почечной функции на формирование ВРЛЖ у пациентов в постинфарктном периоде нами проанализированы ассоциации между динамическими величинами СКФ и эхокардиографических маркеров (ИКДО, ИКСО, ФВ ЛЖ), что представлено в таблице 20.

Так, 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.

Таблица 20 – Ассоциации между функцией почек и эхокардиографическими маркерами ВРЛЖ в динамике наблюдения (37 ± 7 суток)

Показатели	Δ ИКДО ЛЖ	Δ ИКСО ЛЖ	Δ ФВ ЛЖ
	r	r	r
Δ СКФ	- 0,38*	- 0,39*	0,35*
Примечания: Δ – динамика показателя от начала до завершения наблюдения; * – уровень $p < 0,05$.			

На основании наличия ассоциации между СКФ и эхокардиографическими показателями, а также позитивного влияния кардиопротекции на ВРЛЖ, выглядит обоснованным исследование ренальных эффектов однократной внутривенной инъекции метопролола перед ЧКВ в сочетании с высокодозной терапией аторвастатином на протяжении одного месяца у изучаемой категории пациентов.

Для решения этой задачи нами построена модель бинарной логистической регрессии, в которой зависимой переменной установлено сохранение СКФ (Δ СКФ не менее 0 мкмоль / мл /1,73 м² 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 21.

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 ($p = 0,0121$).

Таблица 21 – 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.			

На основании установленных эффектов по сохранению СКФ (Δ СКФ не менее 0 мкмоль / мл / $1,73 \text{ м}^2$ в динамике наблюдения) на фоне проводимой терапии инъекционным метопрололом перед ЧКВ в сочетании с высокодозной терапией аторвастатином на протяжении одного месяца у больных ИМпСТ нами выполнен дополнительный анализ распределения пациентов по различным категориям СКФ между выделенными группами (таблица 22).

В соответствии с данными таблицы 22, нами продемонстрировано преимущественное количество лиц в первых двух категориях СКФ (С1 и С2) и меньшее их количество в категориях С3а и С3б в обеих группах как на госпитальном, так и на амбулаторном этапах лечения. Важно отметить, что по данным анализа таблиц сопряженности к завершению наблюдения через один месяц на амбулаторном этапе в группе 2 в категории С1 оказалось статистически достоверно больше ($p = 0,0147$), а в категории С2 значимо ($p = 0,0163$) меньше пациентов, чем в группе 1.

Больных ИМпСТ с исходными и сформированными в процессе динамического наблюдения категориями СКФ С4 (15- 29 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$) и

C5 (менее 15 мл/мин/1,73 м²) в настоящем исследовании нами не наблюдалось.

Таблица 22 – Категории СКФ в исследуемых группах на госпитальном и амбулаторном этапах лечения больных ИМпСТ

Категории СКФ	Группа 1, n = 68				Группа 2, n = 68			
	ГЭ	АЭ	Δ	p	ГЭ	АЭ	Δ	p
Категория C1, n (≥ 90 мл/мин/1,73 м ²)	27	21	-6	0,2817	28	35*	7	0,3887
Категория C2, n (60-89 мл/мин/1,73 м ²)	35	40	5	0,3887	33	26*	-7	0,2258
Категория C3а, n (45-59 мл/мин/1,73 м ²)	5	4	-1	0,7301	3	4	1	0,6831
Категория C3б, n (30-44 мл/мин/1,73 м ²)	1	3	2	0,3101	4	3	-1	0,6831

Примечания: n – количество пациентов; ГЭ – госпитальный этап лечения; АЭ – амбулаторный этап лечения; Δ – динамика изменения количества пациентов в категории СКФ (1 месяц); p – уровень достоверности. * – статистически достоверное различие соответствующих показателей между группами.

Результаты сопоставления средних абсолютных величин СКФ с использованием t-теста Стьюдента для зависимых и независимых выборок между группами на госпитальном и амбулаторном этапах лечения больных ИМпСТ представлены в таблице 23.

Так, уровни СКФ между группами у лиц на госпитальном этапе значимо не различались. При этом через один месяц отмечено отчетливое снижение СКФ на 5 мл/мин/1,73 м² в первой группе и значимое увеличение СКФ на 2 мл/мин/1,73 м² во второй группе постинфарктных больных. Следовательно, к завершению динамического наблюдения различие между

группами в уровнях СКФ (8 %) на амбулаторном этапе лечения пациентов установлено статистически достоверным ($p = 0,0001$).

Таблица 23 – Уровни СКФ на госпитальном и амбулаторном этапах лечения пациентов ИМпСТ двух выделенных групп

Этапы оценки СКФ	Группа 1, n = 68	Группа 2, n = 68	$p_{гр1-2}$
СКФ _{ГЭ} , мл/мин/1,73 м ²	84 ± 17	83 ± 17	0,6090
СКФ _{АЭ} , мл/мин/1,73 м ²	79 ± 17	85 ± 18	0,0299
Δ СКФ _{АЭ-ГЭ} , мл/мин/1,73 м ² , %	-5 (6)	2 (2)	0,0001
$p_{АЭ-ГЭ}$	0,0002	0,0082	
<p>Примечания: n – количество пациентов; ГЭ – госпитальный этап лечения; АЭ – амбулаторный этап лечения; Δ – динамика изменения СКФ между госпитальным и амбулаторным этапами лечения (1 месяц); $p_{АЭ-ГЭ}$ – уровень достоверности различий соответствующих показателей между этапами лечения; $p_{гр1-2}$ – уровень достоверности различий соответствующих показателей между группами пациентов.</p>			

С учетом наличия противовоспалительных эффектов у статинов и инъекционного метопролола, а также установленного влияния на динамику вч-СРБ исследуемой сочетанной кардиопротекторной терапии, нам представилось интересным проанализировать клеточные показатели воспаления (лейкоциты, нейтрофилы, лимфоциты и нейтрофильно-лейкоцитарное отношение (НЛО)) в общем анализе крови на госпитальном (1-е сутки лечения в стационаре) и амбулаторном (один месяц после ИМпСТ) этапах у пациентов двух выделенных групп исследования. Характеристика и сопоставление клеточных показателей воспаления у пациентов двух групп представлена в таблице 24.

На основании полученных результатов общего анализа крови, взятого в первые сутки лечения в стационаре во второй группе пациентов, получивших

кардиопротекцию, общее число лейкоцитов ($p = 0,0029$), нейтрофилов ($p = 0,0009$), а также величина НЛО ($p = 0,0471$) оказались статистически достоверно ниже, чем в первой группе без кардиопротекции (тест Манна-Уитни).

Таблица 24 – Клеточные показатели воспаления у пациентов выделенных групп на госпитальном этапе и через один месяц наблюдения

Показатели Me [25 %; 75 %]	Группа 1, n = 68	Группа 2, n = 68	p
Лейкоциты ₁ (10^9 клеток/л)	12 [9; 14]	10 [9; 11]	0,0029
Нейтрофилы ₁ (10^9 клеток/л)	8 [6; 10]	6 [5; 8]	0,0009
Лимфоциты ₁ (10^9 клеток/л)	2 [1; 2]	2 [1; 3]	0,6852
НЛО ₁	4 [3; 7]	3 [2; 5]	0,0471
Лейкоциты ₂ (10^9 клеток/л)	8 [6; 10]	7 [6; 9]	0,2655
Нейтрофилы ₂ (10^9 клеток/л)	4 [3; 6]	4 [3; 5]	0,3872
Лимфоциты ₂ (10^9 клеток/л)	2 [2; 3]	2 [2; 3]	0,9895
НЛО ₂	2 [1; 3]	2 [1; 3]	0,3577
Примечания: Me [25 %; 75 %] – медиана и перцентили; n – количество пациентов; лабораторный показатель ₁ – величина показателя общего анализа крови в первые сутки на госпитальном этапе лечения; лабораторный показатель ₂ – величина показателя через один месяц на амбулаторном этапе лечения; p – уровень достоверности.			

По завершении наблюдения через один месяц результаты общего анализа крови демонстрировали отсутствие достоверных различий ($p > 0,05$) между двумя группами пациентов по всем клеточным показателям воспаления.

Далее нами изучена прогностическая ценность НЛО₁, подсчитанного на госпитальном этапе в первые сутки, в отношении развития ВРЛЖ у пациентов через один месяц. Для этой задачи нами проведен анализ

характеристических кривых обнаружения (ROC – анализ), результаты которого наглядно изображены на рисунке 5.

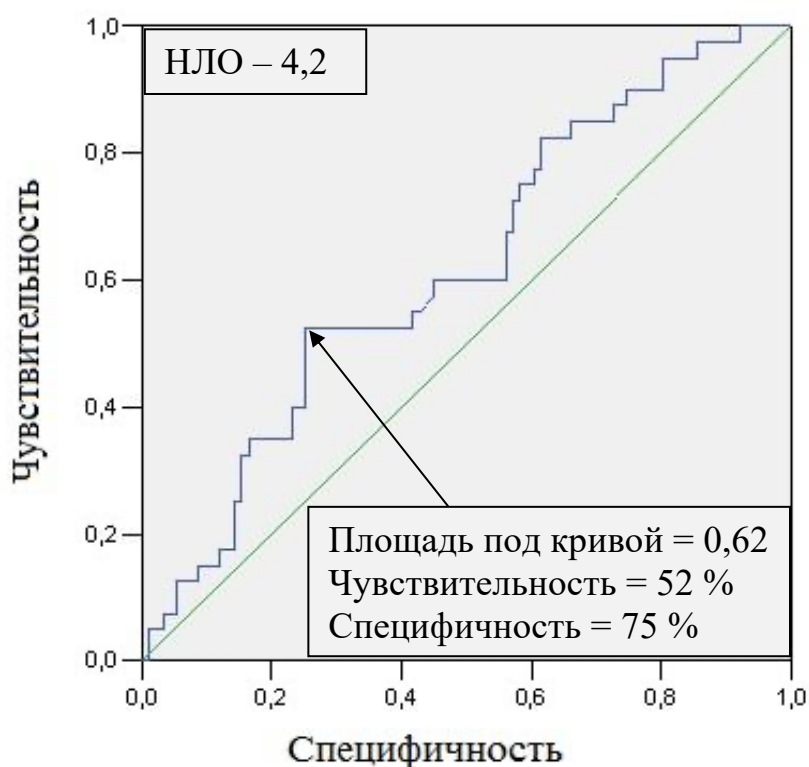


Рисунок 5 – Результаты ROC-анализа по прогнозированию ВРЛЖ с помощью показателя НЛО общего анализа крови в первые сутки лечения в стационаре

Результаты ROC-анализа демонстрируют «отрезную точку» (cut-off value) $NLO_1 = 4,2$, однако значение ППК – 0,62 (чувствительность – 0,52 и специфичность – 0,75) – свидетельствует о среднем (0,6-0,7) качестве модели прогнозирования ВРЛЖ у пациентов с ИМпСТ через один месяц.

3.5 Клинический случай успешной кардиопротекторной терапии у пациентки с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST

Для иллюстрации клинической эффективности изучаемой кардиопротекторной терапии в острой фазе ИМпСТ в контексте профилактики развития ВРЛЖ в постинфарктном периоде мы приводим описание настоящего клинического случая.

Больная Г., 66 лет, была доставлена через 2 часа после развития приступа стенокардии в приемное отделение в БУ ХМАО – Югры «ОКД «ЦД и ССХ» с жалобами на интенсивную давящую загрудинную боль с иррадиацией в обе руки и левую лопатку, тошноту, общую слабость. При сборе анамнеза заболевания было установлено, что больная около 20 лет страдает ГБ. Рекомендации врачей не соблюдала, гипотензивные препараты принимала при повышении цифр АД на уровне 160-180 /90-110 мм рт. ст.

Состояние ухудшилось на фоне эмоционального перенапряжения и впервые в жизни развились вышеуказанные жалобы. Родственниками вызвана БСМП. На ЭКГ диагностировано острое нарушение коронарного кровообращения по передней стенке ЛЖ, верифицирован ОКС, затем пациентка была доставлена в клинику и госпитализирована.

В приемном отделении пациентка осмотрена врачом-кардиологом: общее состояние средней степени тяжести, телосложение гиперстеническое, кожные покровы бледные, цианоз губ. Перкуторно над легкими определялся ясный легочный звук, аускультативно – дыхание везикулярное с жестким оттенком, выслушиваются влажные мелкопузырчатые хрипы в нижнебоковых отделах легких, частота дыхательных движений – 17 в минуту. Перкуторно – границы сердца в пределах нормальных показателей, аускультативно – деятельность сердца ритмичная, тоны глухие, пульс – 84 удара в минуту, цифры АД – 130 / 80 мм рт. ст. При пальпации живот мягкий, безболезненный; печень у края реберной дуги, безболезненна. Периферических отеков нет.

На ЭКГ – ритм синусовый регулярный, ЧСС – 85 ударов в минуту. В отведениях V₁-V₄ зарегистрирован подъем сегмента ST до 0,8 мВ. Сывороточные уровни вч-ТнТ – 78 нг/мл (норма – до 14 нг/мл). Таким образом, был диагностирован острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST передней локализации.

Проведен забор крови для клинико-лабораторного анализа, сывороточный уровень NT-proBNP на этапе ПО составил 387 пг/мл (более отрезной точки – 324 пг/мл).

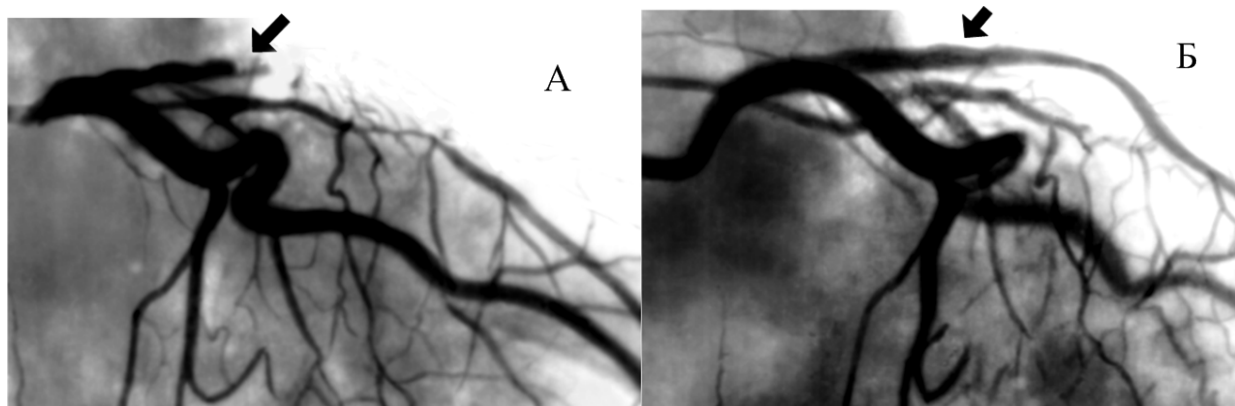


Рисунок 6 – Коронароангиограмма пациентки Г. в острой фазе ИМпСТ:
 А. Окклюзирующий тромбоз первой порции ПМЖВ ЛКА. Б. Визуализация ПМЖВ ЛКА после проведения экстренной ревазуляризации миокарда (первичная ангиопластика со стентированием)

Врачами принято решение о введении однократной внутривенной инъекции метопролола (5 мг) и проведении экстренной коронарной ангиографии. После получения информированного согласия, больная доставлена в рентгенэндоваскулярный блок, выполнена КАГ (рисунок 6А) и диагностирован окклюзирующий тромбоз первой порции ПМЖВ ЛКА.

На основании данных КАГ, была выполнена ангиопластика со стентированием окклюзированного участка ПМЖВ ЛКА; при проведении контрольной ангиографии отмечено восстановление кровотока в пораженном участке, что представлено на рисунке 6Б. На повторной ЭКГ отмечено снижение сегмента ST до 0,2 мВ и отсутствие у пациентки болевого синдрома. После оперативного лечения больную перевели в ПИТ кардиологического отделения, назначена базисная медикаментозная терапия.

На 3-и сутки от начала ИМпСТ была выполнена ЭхоКГ: КДО ЛЖ – 120 мл, КСО ЛЖ – 61 мл (ИКСО ЛЖ – 32 мл/м²); ФВ ЛЖ (Simpson) – 49 %; отношение E / A пиковых скоростей трансмитрального кровотока – 1,10;

гипокинез верхушечнобокового, среднепереднего, передневерхушечного, среднепереднесептального сегментов ЛЖ (ИНДС ЛЖ – 1,25).

На протяжении одного месяца в постинфарктном периоде пациентка принимала клопидогрел (75 мг/сут), ацетилсалициловую кислоту (75 мг/сут), лизиноприл (10 мг/сут), метопролола сукцинат (50 мг/сут), аторвастатин (80 мг/сут), регулярно.

Через 32 дня после перенесенного ИМпСТ пациентке провели повторное эхокардиографическое исследование (рисунок 7): КДО ЛЖ – 117 мл, КСО ЛЖ – 58 мл (ИКСО ЛЖ – 31 мл / м²); ФВ ЛЛШ (Simpson) – 50 %; отношение Е / А пиковых скоростей трансмитрального кровотока – 1,2; гипокинез верхушечнобокового и среднепереднего сегментов ЛЖ (ИНДС ЛЖ – 1,09).

При сопоставлении исходных и повторных эхокардиографических параметров, нами не установлено развития дилатации ЛЖ, не выявлено снижение систолической функции ЛЖ, а также не диагностировано нарушение диастолического наполнения ЛЖ.

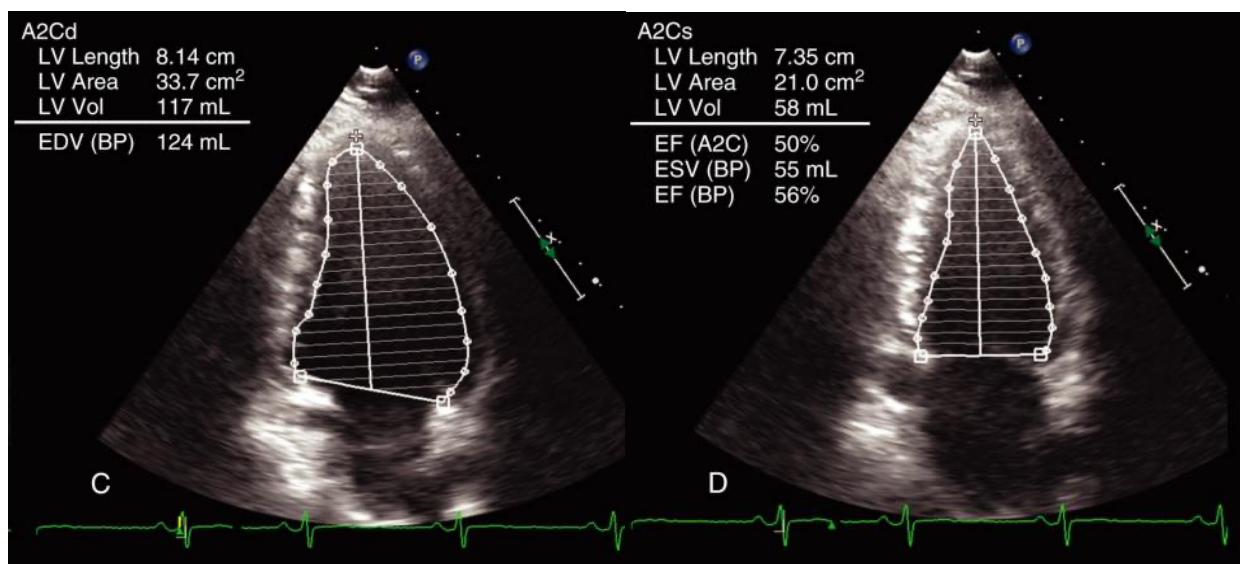


Рисунок 7 – Эхокардиограмма пациентки Г. через 32 дня наблюдения после перенесенного ИМпСТ: А. КДО ЛЖ в апикальной двухкамерной проекции; Б. КСО ЛЖ в апикальной двухкамерной проекции.

Таким образом, ВРЛЖ у пациентки в процессе динамического наблюдения не сформировалось, что изображено на рисунке 7 (7А и 7Б) с обозначением нормальных структурно-функциональных показателей ЛЖ по ЭхоКГ.

По данным мониторинга ЭКГ по Холтеру у пациентки не выявлено жизнеопасных нарушений ритма (ФП, ТП, ЖТ, ФЖ, ЖЭС) и значимых нарушений проводимости сердца. Биохимические маркеры ремоделирования ЛЖ по завершению наблюдения также оказались в норме: NT-proBNP – 78 пг/мл, вч-СРБ – 0,5 мг/л.

ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Ремоделирование ЛЖ вследствие перенесенного ИМ характеризуется структурным преобразованием его миокарда и камеры, которое приводит к развитию систолической и диастолической дисфункции. Постинфарктное ремоделирование миокарда является ключевым моментом формирования и прогрессирования СН у больных ИБС [153,159,184,192, 204].

Раннее ремоделирование ЛЖ непосредственно определяется процессом «растяжения» зоны его некроза и развивается в пределах 72 часов от начала ИМ. В более поздние сроки, при отсутствии активных лечебных подходов, формируется позднее ремоделирование ЛЖ. В свою очередь, ключевыми факторами, определяющими размер зоны некроза миокарда, служат реперфузионные факторы (время доставки больного ИМпST в ЧКВ-центр; время от начала болевого синдрома до старта реперфузионной терапии), а также кардиопротективные факторы, минимизирующие реперфузионное повреждение ишемизированного миокарда (оглушение миокарда, феномены slow-flow и no-reflow, аритмии, миокардиальные разрывы и кровотечения) [149].

Позитивное влияние реперфузионных факторов на ограничение зоны некроза миокарда в настоящей работе было обусловлено применением у больных острым ИМпST адекватных фармакоинвазивных стратегий. Так, при поступлении 136 пациентов в клинику, часть из них (34 %) получила догоспитальный системный тромболитический четыремя разрешенными в отечественной практике фибринолитическими средствами (проурокиназа, фортеплаза, альтеплаза, тенектеплаза). В это же время всем 136 (100 %) пациентам в острой фазе ИМпST была выполнена ангиопластика со стентированием ИЗКА.

Однако более сложной и многогранной задачей представляется обеспечение кардиомиоцитов в ходе реперфузионного лечения при острым

инфаркте миокарда резистентностью к эпизодам «ишемия-реперфузия», что ограничивает зону некроза и раннее ремоделирование миокарда [134,149].

В этом направлении уже изучен и практикуется целый ряд различных технических методик пре- и посткондиционирования миокарда перед, во время или после ЧКВ, а также возможности медикаментозной терапии. В качестве фармакологических мишеней клиническими исследователями обсуждаются эффекты по нейрогуморальной блокаде, ограничению зоны некроза и фиброзированию миокарда, его электрической стабилизации, снижению локального воспаления в миокарде и ИЗКА. Следовательно, наиболее часто используемыми фармакологическими агентами по профилактике ишемического и реперфузионного повреждения миокарда на фоне ОКС выступают: аденозин, нитраты, опиоиды, антиоксиданты, пролифераторы пероксисом, рFOX-ингибиторы, ингибиторы АПФ, β -блокаторы, статины, блокаторы ИЛ-1- β и др. [63,73,96,133,176,178].

По-прежнему активно обсуждаются позиции внутривенного введения метопролола у пациентов с ОКС, при этом однозначный ответ о его влиянии на постинфарктное ремоделирование миокарда в международной научной литературе не представлен.

Основная доказательная база крупных контролируемых интернациональных исследований по внутривенному введению метопролола была сформирована в «дореперфузионную» эру, когда лица с острым ИМ получали метопролол в рамках консервативной терапии без реперфузии и реваскуляризации миокарда (тромболизис и/или ЧКВ и/или АКШ). В исследованиях с применением фибринолитиков и/или выполнением ЧКВ, инъекционные β -АБ изучались только в контексте влияния на риски сердечно-сосудистой смерти и повторного ИМ, а эффекты по профилактике ремоделирования миокарда не рассматривались в протоколах исследований [39,76,99,102,108,152,183,196,201].

В современных же клинических рекомендациях по ведению больных острым ИМпST (Европейское общество кардиологов – 2017, Российское

кардиологическое общество – 2020, Евразийская ассоциация кардиологов – 2020) в качестве показаний к использованию внутривенной инъекционной формы метопролола при ИМпСТ нет позиций по профилактике формирования ремоделирования ЛЖ и ХСН у пациентов в постинфарктном периоде [1,10,26,30,32,111,193,197].

В современную эпоху (2013 – 2016 гг.) проведено два крупных исследования METOCARD-CNIC и EARLY-BAMI, посвященных изучению эффектов внутривенного введения метопролола у больных ИМ перед ЧКВ, с противоречивыми результатами [150].

Так, в контролируемом клиническом исследовании METOCARD-CNIC пациенты с ИМпСТ и классами ОЛЖН I-II по Killip, перенесшие ЧКВ в течение 6 часов от начала симптомов, были рандомизированы для внутривенного введения метопролола ($n = 131$) или вошли в группу контроля ($n = 139$) перед реперфузионным лечением. Все больные получали метопролола сукцинат перорально в течение 24 часов. Заранее определенной первичной конечной точкой был размер ИМ по МРТ, выполненной через 5 – 7 дней после ИМпСТ. МРТ сердца была выполнена 220 пациентам (81 %). Средний размер ИМ был меньше после внутривенного введения метопролола по сравнению с группой контроля (26 ± 15 против 32 ± 22 г; различие между группами – 7 г; 95 % доверительный интервал (ДИ) = -11 до -2; $p = 0,012$). У пациентов с тромболизисом в острой фазе ИМпСТ перед ЧКВ и степенью кровотока по TIMI 0-1 скорректированная разница в размере ИМ составила -8 г (95 % ДИ = -13 до -3; $p = 0,0024$) [112].

Здесь важно отметить, что нами установлена сопоставимая эффективность кардиопротекторной терапии по профилактике ВРЛЖ как у лиц, получивших в острой фазе ИМпСТ догоспитальный тромболизис до этапа ЧКВ ($\chi^2 = 14,1$, $p < 0,0001$), так и у больных острым ИМпСТ, которым без фибринолитической терапии было выполнено первичное ЧКВ ($\chi^2 = 6,4$, $p = 0,0120$).

Размер ИМ, оцениваемый по уровням КФК, измерялся у всех пациентов и значительно уменьшался при внутривенном введении метопролола. ФВ ЛЖ была выше в группе метопролола $46 \% \pm 9 \%$ против $43 \% \pm 10 \%$ (скорректированная разница 3% ; $95 \% - \text{ДИ} = 0,1 - 5,2$; $p = 0,045$). Комбинация смерти, злокачественной желудочковой аритмии, кардиогенного шока, АВ-блокады и повторного ИМ через 24 часа в группах внутривенного введения метопролола и контрольной группе составила 7% и 12% соответственно ($p = 0,21$) [112,134,149].

В отличие от РКИ METOCARD-CNIC, в которое были включены только пациенты с передним ИМпST, исследователи EARLY-BAMI рандомизировали пациентов с любой локализацией ИМпST для слепого двойного болюсного внутривенного введения 5 мг метопролола или плацебо. Первую дозу вводили в машине скорой помощи, а вторую – в рентген-операционном блоке перед ЧКВ, если систолическое АД было не менее 100 мм рт. ст. и ЧСС не менее 60 уд/мин. Из 683 рандомизированных пациентов только у 342 (55 %) первичная конечная точка оценивалась по размеру ИМ с помощью МРТ сердца через 30 дней. Среди этих пациентов исследователи не обнаружили влияния внутривенного введения метопролола перед ЧКВ на размер ИМ (15 % против 14 %; $p = 0,616$). Размер ИМ также оценивали во время госпитализации у всех рандомизированных пациентов с использованием различных маркеров некроза (тропонин Т, КФК), однако не было различий в размере ИМ по уровням биомаркеров некроза миокарда [173,174].

При рассмотрении нейтральных результатов исследования EARLY-BAMI важно отметить, что размер ИМ, определенный с помощью МРТ сердца, был намного меньше (15 %), чем оцененный в группе плацебо (28 %), или чем тот, который наблюдался в исследовании METOCARD-CNIC (21 % – в группе метопролола и 25 % – в контрольной группе). Исследование EARLY-BAMI было недостаточно мощным для выявления различий между группами лечения, но меньший размер ИМ в целом также мог затруднить

достижение постепенного улучшения на фоне кардиопротекции по сравнению с более крупными передними ИМпСТ, включенными в исследование METOCARD-CNIC. Низкая общая 30-дневная частота клинических событий также предполагала, что рандомизированная когорта больных, возможно, не была репрезентативной для более широкой популяции пациентов с ИМпСТ, даже исключая пациентов с классом III ОЛЖН по Killip при поступлении в клинику. Однако не было выявлено явной гетерогенности эффекта лечения среди подгрупп, в том числе по локализации ИМ (передний или другой) или времени первого введения метопролола [94].

Несмотря на то, что исследование EARLY-BAMI не внесло ясности в роль внутривенной β -блокады в качестве дополнительной терапии для кардиопротекции при первичном ЧКВ, все же оказались важными некоторые находки, отвечающие на некоторые вопросы, поднятые исследователями при обсуждении в исследовании METOCARD-CNIC. В частности, при включении только пациентов с передним ИМпСТ исследование METOCARD-CNIC не могло решить проблему потенциальной брадикардии, которая может вызывать сложности при нижнем ИМпСТ. Исследование EARLY-BAMI не выявило существенных различий в конечных точках безопасности, включая симптоматическую тяжелую брадикардию, между группами метопролола (1,6 %) и плацебо (0,6 %). Кроме того, в исследовании METOCARD-CNIC пациенты с первоначальным тромбозом при ИМ со степенью кровотока 0-1 по TIMI реагировали более благоприятно, чем пациенты со степенью кровотока 2-3 по TIMI. В исследовании EARLY-BAMI авторы не нашли доказательства подобной гетерогенности в эффекте лечения. Важным вторичным результатом исследования EARLY-BAMI, хотя и недостаточно значимым, было снижение частоты желудочковых аритмий, требующих дефибрилляции (4 % при внутривенном введении метопролола против 7 % при плацебо; $p = 0,05$) [162, 174].

Следует подчеркнуть, что внутривенный инъекционный метопролол в данных исследованиях изучался без длительной фоновой терапии статинами в высоких дозах у пациентов на протяжении одного месяца от начала ИМ.

Статины, в свою очередь, обладают прочной доказательной базой по своим кардиопротективным эффектам. Так, результаты научной программы GALAXY по розувастатину, а также данные группы исследований ARMYDA и метаанализа ряда контролируемых исследований по аторвастатину, свидетельствуют о сопоставимом между двумя препаратами снижении частоты крупных кардиальных событий (смерть, инсульт, повторный ИМ, повторная реваскуляризация миокарда) и пропорциональному дозозависимому снижению уровней тропонинов, холестерина и вч-СРБ у больных ИБС / ОКС [42,127,145,166].

Высокие уровни биомаркеров у больных после ОКС / реваскуляризации миокарда отражают наличие «остаточного» (residual) сердечно-сосудистого риска, несмотря на проводимое лечение, что обуславливает дальнейший поиск кардиопротективных лечебных стратегий у этой категории пациентов [78].

На этом основании нами была сформулирована гипотеза о том, что фармакологические эффекты в отношении профилактики постинфарктного ремоделирования ЛЖ инъекционного метопролола будут более выраженными посредством потенцирования с плейотропными эффектами аторвастатина, применяемого в высоких дозах.

И, таким образом, нами была сформулирована цель исследования – определить влияние кардиопротекторной терапии с использованием однократной внутривенной инъекции метопролола и высокодозного перорального приема аторвастатина на эхокардиографические, электрокардиографические и биохимические маркеры постинфарктного ремоделирования ЛЖ при остром ИМпСТ.

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 [50,51,60-62,93,105,107,113,128,137,156,186,199,211,216].

Для решения поставленных научных задач нами исследована достаточно репрезентативная (136 человек) и однородная когорта – все лица с ИМпСТ, по которым мы располагали данными проспективного наблюдения в среднем в течение 37 ± 7 суток от начала ИМ, а также которые имели данные трехкратного эхокардиографического исследования и лабораторной оценки биомаркеров.

Нам важно было выбрать воспроизводимый в реальной отечественной практике инструментальный метод оценки структуры и функции сердца в динамике наблюдения в отличие от МРТ сердца, используемого в двух флагманских РКИ METOCARD-CNIC и EARLY-BAMI, и на этом основании нами были выбраны эхокардиографические маркеры ремоделирования миокарда ЛЖ.

Развитие выраженного постинфарктного ремоделирования ЛЖ констатировали с учетом следующих эхокардиографических критериев (маркеров): (1) увеличение ИКДО ЛЖ на 20 % и более от исходных величин – дилатация ЛЖ; (2) достижение индекса ИКСО ЛЖ до 35 мл/м^2 и более, а также (3) достижение ФВ ЛЖ менее 40 % – систолическая дисфункция миокарда ЛЖ [6,7,83].

Нами показано, что применение однократной инъекции внутривенного метопролола (5-15 мг) на фоне высокодозной терапии аторвастатином (80 мг/сут) эффективно в отношении профилактики у пациентов в постинфарктном периоде дилатации ЛЖ на 15 % ($p = 0,0292$), а также

систолической дисфункции миокарда ЛЖ на 35 % ($p < 0,0001$) и на 16 % ($p = 0,0005$), соответственно.

Дополнительно мы оценивали эхокардиографические показатели диастолической дисфункции ЛЖ (по динамике величин соотношения пиковых скоростей трансмитрального кровотока E / A), гипертрофии миокарда ЛЖ (по динамике ИММ ЛЖ) и регионарной сократимости миокарда ЛЖ (по динамике ИНДС миокарда ЛЖ).

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.

Также были выявлены отчетливые эффекты изучаемого режима кардиопротекции по снижению проявления симптомной на 12 % ($p = 0,0240$) и застойной на 8 % в ($p = 0,0268$) СН, стабильной стенокардии ФК II-III на 14 % ($p = 0,0432$), а также по уменьшению на 12 % ($p = 0,0332$) суммарного количества жизнеопасных аритмий (пароксизмы ФП, частая ЖЭС, эпизоды неустойчивой ЖТ).

Особенно важной находкой представилось то, что по результатам ROC - анализа и анализа бинарной логистической регрессии исходный уровень NT-proBNP более 324 пг/мл был ассоциирован с повышением риска ремоделирования миокарда в 5,5 раз (95 % ДИ = 1,9 – 15,8, $p = 0,0021$). При этом у лиц с исходным уровнем NT-proBNP не менее 324 пг/мл при поступлении в ПО с острым ИМпСТ применение внутривенного метопролола перед ЧКВ снижает риск выраженного постинфарктного ремоделирования ЛЖ на 24 % ($p = 0,0003$).

Необходимо отметить, что ни в вышеописанных РКИ, 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 тропонина Т и КФК, определенных у пациентов в РКИ METOCARD-CNIC и EARLY-BAMI), вч-СРБ и NT-proBNP ранее не изучалась.

В это же время, оценка влияния различных пероральных базисных, том числе «новых» фармакологических препаратов (эмпаглифлозин, дапаглифлозин, сакубитрил/валсартан), на ремоделирование ЛЖ у пациентов с ХСН и постинфарктных больных под контролем эхокардиографии и МРТ сердца хорошо изучена в рамках крупных РКИ и воспроизводима в реальной клинической практике.

Использование же плазменных уровней биомаркеров (вч-ТнТ, вч-СРБ и NT-proBNP) в качестве лечебной мишени в рамках так называемой биомаркер-ведомой (biomarker-guided) терапии у больных ИБС и ХСН (в т. ч. постинфарктной) активно изучается на протяжении последних 10-15 лет [114].

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.

В серии недавних экспериментальных работ [118] показаны возможности инъекционного метопролола по «оглушению» активированных нейтрофилов в зоне ИМ у мышей и ограничению зоны некроза; эффекты были опосредованы взаимодействием с β_1 -адренорецепторами в гемопоэтических клетках и влияли на количество зрелых и незрелых форм нейтрофилов в периферической циркуляции.

Вместе с этим по данным мета-анализа Dong C. et al., величины НЛО $\geq 5,0$ в периферической крови у 9406 пациентов с ОКС достоверно

ассоциировалось с риском отдаленных крупных сердечно-сосудистых катастроф [53,74,97].

На этом основании нами дополнительно проанализированы клеточные показатели воспаления (лейкоциты, нейтрофилы, лимфоциты и НЛЮ) в общем анализе крови на госпитальном (1-е сутки лечения в стационаре) и амбулаторном (один месяц после ИМпСТ) этапах у пациентов двух выделенных групп исследования.

Так, по данным общего анализа крови, взятого в первые сутки ИМпСТ во второй группе пациентов, получивших кардиопротекторную терапию, общее число лейкоцитов ($p = 0,0029$), нейтрофилов ($p = 0,0009$), а также величина НЛЮ ($p = 0,0471$) оказались статистически достоверно ниже, чем в первой группе (без кардиопротекторной терапии).

Это послужило основанием для изучения прогностической ценности НЛЮ в отношении развития выраженного постинфарктного ремоделирования ЛЖ у пациентов через один месяц. Однако результаты ROC-анализа продемонстрировали отрезную точку (cut-off value) равную 4,2 со средним качеством модели (площадь под кривой = 0,62).

В доступной научной литературе нами найдены исследования с позитивными эффектами статинов по профилактике контраст-индуцированной нефропатии (КИН) при ОКС (ARMYDA-CIN (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty-Contrast-Induced Nephropathy Trial) [157] по аторвастатину, PRATO-ACS (Protective Effect of Rosuvastatin and Antiplatelet Therapy On Contrast-induced acute kidney injury and myocardial damage in patients with Acute Coronary Syndrome Study) [132] по розувастатину с сопоставимыми результатами этих двух статинов). В это же время работы, посвященные оценке эффективности применения инъекционного метопролола (тем более в комбинации с высокодозным аторвастатином), в отношении влияния на КИН, уровни СКр и/или СКФ у больных ОКС в международной литературе не представлены.

В контексте обсуждения настоящего исследования нами показано, что кардиопротекторная терапия сопоставимо эффективна в профилактике ВРЛЖ среди больных ИМпСТ с ренальной дисфункцией ($\chi^2 = 5,1$, $p = 0,0021$), а также с сохраненной ренальной функцией ($\chi^2 = 11,8$, $p = 0,0001$).

Также нами показано, что применение однократной инъекции внутривенного метопролола на фоне высокодозной терапии аторвастатином по данным многофакторного анализа увеличивает вероятность сохранения СКФ в динамике наблюдения у пациентов с ИМпСТ в 3 раза (95 % ДИ = 1,3 – 7,2, $p = 0,0121$).

Наличие фармакологических эффектов инъекционного метопролола и высокодозного аторвастатина по сохранению СКФ у больных ИМ с нашей точки зрения можно объяснить с нескольких позиций.

Во-первых, с учетом позитивных эффектов указанных выше РКИ ARMYDA-CIN и PRATO-ACS по профилактике КИН, нельзя не отметить важное место аторвастатина в дозе 80 мг, который получили все 136 (100 %) пациентов в острой фазе ИМпСТ, по ограничению токсического влияния на почки йодсодержащего контрастного вещества йобитридол (Ксенетикс), которое вводилось исследуемым лицам в процессе процедуры ЧКВ.

Во-вторых, имеет место перераспределение системного кровотока и нормализация АД / ЧСС на фоне внутривенного введения метопролола с оптимизацией почечной перфузии при остром ИМ.

В-третьих, сочетанное противовоспалительное действие данной медикаментозной комбинации приводит к снижению у пациентов НЛО и уровней СРБ, определенных высокочувствительным методом. Последний, как представлено в серии работ [3,20,44,100,131,151], является не просто маркером воспаления, также он способен снижать выработку оксида азота и ослаблять антиоксидантную защиту, что приводит к дисфункции эндотелия, снижению активности почечных вазодилататоров, а это в свою очередь является основным фактором развития острого повреждения почек.

Данные позиции также отчетливо согласуются с эффектами терапевтического воздействия на воспаление миокарда и артериальной стенки у 10 000 постинфарктных пациентов в РКИ CANTOS (Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study), в рамках которого назначение ингибитора ИЛ-1- β канакинумаба каждые 3 месяца приводило к статистически достоверному снижению комбинированной конечной точки: нефатального ИМ, нефатального инсульта или сердечно-сосудистой смерти (ОР = 0,85 по сравнению с плацебо, $p = 0,021$). Этот феномен был обусловлен в первую очередь снижением уровней вч-СРБ, без значимой динамики показателей липидограммы [168].

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 инфарктированном 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 Т, высокочувствительный С - 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 ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АВ – атриовентрикулярный узел

АД – артериальное давление

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АМФ – аденозинмонофосфат

АПФ – ангиотензин-превращающий фермент

АРА-II – антагонист рецепторов к ангиотензину II

АСТ – аспартатаминотрансфераза

АТФ – аденозинтрифосфат

БМКР – блокатор минералокортикоидных рецепторов

БС – болевой синдром

БСМП – бригада скорой медицинской помощи

ВРЛЖ – выраженное ремоделирование левого желудочка

вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок

вч-ТнТ – высокочувствительный тропонин Т

ГБ – гипертоническая болезнь

ГлКр – глюкоза крови

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДИ – доверительный интервал

ЖТ – желудочковая тахикардия

ЖЭС – желудочковая экстрасистолия

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИЗКА – инфаркт-зависимая коронарная артерия

ИКДО ЛЖ – индекс конечно-диастолического объема левого желудочка

ИКСО ЛЖ – индекс конечно-систолического объема левого желудочка

ИЛ-1- β – интерлейкин – 1 – бета

ИЛ-6 – интерлейкин – 6

ИМ – инфаркт миокарда

ИММ ЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка
ИМпST – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST
ИМТ – индекс массы тела
ИНДС ЛЖ – индекс нарушения движения стенок левого желудочка
ИФА – иммуноферментный анализ
КАГ – коронароангиография
КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка
КИН – контраст-индуцированная нефропатия
КФК – креатинфосфокиназа
ЛЖ – левый желудочек сердца
ЛКА – левая коронарная артерия
ЛП – левое предсердие
МАП – митоген-активированный протеин
ММ ЛЖ – масса миокарда левого желудочка
ММП – матриксная металлопротеиназа
МРТ – магнитно-резонансная томография
НЛО – нейтрофильно-лимфоцитарное отношение
ОАР – отделение анестезиологии и реанимации
ОВ ЛКА – огибающая ветвь левой коронарной артерии
ОКС – острый коронарный синдром
ОЛЖН – острая левожелудочковая недостаточность
ОР – отношение рисков
ОХС – общий холестерин
ПИТ – палата интенсивной терапии
ПКА – правая коронарная артерия
ПМЖВ ЛКА – передняя межжелудочковая артерия
ПО – приемное отделение
ППК – площадь под кривой
ППТ – площадь поверхности тела
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

РКИ – рандомизированное контролируемое исследование
САД – систолическое артериальное давление
СД – сахарный диабет
СКр – сывороточный креатинин
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СН – сердечная недостаточность
СНС – симпатическая нервная система
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ТГц – триглицериды
ТЗС ЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка
ТИМП – тканевой ингибитор металлопротеиназы
ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки
ТП – трепетание предсердий
ТФР- β – трансформирующий фактор роста – бета
ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка
ФЖ – фибрилляция желудочков
ФК – функциональный класс
ФНО- α – фактор некроза опухоли – альфа
ФП – фибрилляция предсердий
Х-ЛВП – липопротеины высокой плотности
Х-ЛНП – липопротеины низкой плотности
ХБП – хроническая болезнь почек
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭКГ – электрокардиография
ЭхоКГ – эхокардиография
ЭЦМ – экстрацеллюлярный матрикс миокарда
АСС – American College of Cardiology
АНА – American Heart Association

Air PAMI – Air Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Trial

ARMYDA-ACS – Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty-Acute Coronary Syndromes Trial

ARMYDA-CIN – Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty-Contrast-Induced Nephropathy Trial

ARMYDA-RECAPTURE – Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty Trial

BEAT-AMI – BETA-Blocker Therapy in Acute Myocardial Infarction Trial

BNP – B-type natriuretic peptide, мозговой натрийуретический пептид

CADILLAC – Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications Trial

CANTOS – Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study

CAPTURE – c7E3 Fab Antiplatelet Therapy In Unstable Refractory Angina Trial

CKD-EPI – Chronic Kidney Disease EPIdemiology Collaboration Formula

COMMITTS/CCS-2 – Clopidogrel Or Metoprolol in Myocardial Infarction Trial

CORONA – Controlled Rosuvastatin Multinational Study in Heart Failure Trial

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

EPIC – Evaluation of c7E3 for the Prevention of Ischemic Complications Trial

EPILOG – Evaluation in PTCA to Improve Long-Term Outcome with Abciximab GP IIb/IIIa Blockade Trial

EPISTENT – Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting Trial

ESTABLISH – Early Statin Treatment in Patients with Acute Coronary Syndrome Trial

Exp (B) – коэффициент регрессии

GISSI-HF – Effect of omega-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure Trial

GUSTO-I – Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries

ISIS-1 – First International Study of Infarct Survival Trial

M – среднее значение

Me – медиана

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

MIAMI – Metoprolol In Acute Myocardial Infarction Trial

MIRACL – Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering Trial

MITRA – Maximized Individual Therapies in Acute Myocardial Ischemia Trial

MUSHASHI-AMI – Multicenter Study for Aggressive Lipid-lowering Strategy by HMG-CoA Reductase Inhibitors in Patients with Acute Myocardial Infarction Trial
 HIJC – Heart Institute of Japan, Department of Cardiology Statin Evaluation Program

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

p – уровень статистической достоверности различий между признаками

PAMI noSOS – Primary Angioplasty in Myocardial Infarction no Surgery on Site Trial

PAMI-2 – Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Trial – 2

PRATO-ACS – Protective Effect of Rosuvastatin and Antiplatelet Therapy on Contrast-induced acute kidney injury and myocardial damage in patients with Acute Coronary Syndrome Study

PROVE-IT TIMI 22 – Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy - Thrombolysis In Myocardial Infarction 22 Trial

r – коэффициент корреляции

RAPPORT – ReoPro and Primary PTCA Organization and Randomized Trial

RIKS-HIA – Register of Information and Knowledge about Swedish Heart Intensive Care Admissions

ROC-анализ – анализ характеристических кривых обнаружения (receiver operating curves)

SD – стандартное отклонение

SECURE-PCI – Statins Evaluation in Coronary Procedures and Revascularization Trial

STATIN STEMI – Efficacy of High-Dose Atorvastatin Loading before Primary Percutaneous Coronary Intervention in ST-segment Elevation Myocardial Infarction Trial

Stent PAMI – Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Stent Pilot Trial

SYNTAX – Percutaneous Coronary Intervention versus Coronary-Artery Bypass Grafting for Severe Coronary Artery Disease Trial

TEAHAT – Thrombolysis Early in Acute Heart Attack Trial

TIMI IIB – Thrombolysis in Myocardial Infarction IIB Study

UNIVERSE – Rosuvastatin Impact on Ventricular Remodelling, Lipids and Cytokines Trial

β -АБ – бета-адренергический блокатор

β -АР – бета-адренергический рецептор

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аверков, О.В., Дупляков, Д.В., Гиляров, М.Ю., Новикова, Н.А., Шахнович, Р.М., Яковлев, А.Н., Абугов, С.А., Алекян, Б.Г., Архипов, М.В., Барбараш, О.Л., Бойцов, С.А., Васильева, Е.Ю., Галявич, А.С., Ганюков, В.И., Гиляревский, С.Р., Голухова, Е.З., Грацианский, Н.А., Затейщиков, Д.А., Карпов, Р.С., Космачева, Е.Д., Лопатин, Ю.М., Марков, В.А., Никулина, Н.Н., Панченко, Е.П., Певзнер, Д.В., Погосова, Н.В., Протопопов, А.В., Скрыпник, Д.В., Терещенко, С.Н., Устюгов, С.А., Хрипун, А.В., Шалаев, С.В., Шляхто, Е.В., Шпектор, А.В., Явелов, И.С., Якушин, С.С. Клинические рекомендации Российского кардиологического общества «Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы – 2020». Электронный ресурс. Доступ: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom OKSsST.pdf.
2. Алекян, Б.Г. Рентгенэндоваскулярная диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации – 2020 год / Б.Г. Алекян, А.М. Григорян, А.В. Стаферов [и др.] // Эндоваскулярная хирургия. – 2021. – Т. 8. – С. 5–248. – doi. 10.24183/2409-4080-2021-8S-S5-S248.
3. Арсеничева, О.В. Прединдикторы острого повреждения почек у больных инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST, осложнённым кардиогенным шоком, перенёсших чрескожное коронарное вмешательство / О.В. Арсеничева // Медицинский вестник Юга России. – 2022. – № 13 (3). – С. 118–126. – <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2022-13-3-118-126>.
4. Беленков, Ю.Н. Кардиология. Национальное руководство / Ю.Н. Беленков, Р.Г. Оганов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 1286 с. – (Национальные руководства). – 2000 экз. – ISBN 978-5-9704-1734-8.
5. Белов, Ю.В. Современное представление о постинфарктном ремоделировании левого желудочка / Ю.В. Белов, В.А. Вакарсин // Русский медицинский журнал. – 2002. – № 10. – С. 469.

6. Берштейн, Л.Л. Сердечное ремоделирование после острого инфаркта миокарда / Л.Л. Берштейн, Ю.Н. Гришкин // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2010. – № 2. Электронный ресурс. Доступ: URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/serdechnoe-remodelirovanie-posle-ostrogo-infarkta-miokarda>.

7. Берштейн, Л.Л. Ремоделирование левого желудочка после острого инфаркта миокарда и возможности его прогнозирования / Л.Л. Берштейн, Ю.Н. Гришкин, А.Ю. Вишневский, В.И. Новиков // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. – 2008. – № 2. Электронный ресурс. Доступ: URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/remodelirovanie-levogo-zheludochka-posle-ostrogo-infarkta-miokarda-i-vozmozhnosti-ego-prognozirovaniya>.

8. Бобкова, И.Н. Роль матриксных металлопротеиназ в патогенезе заболевания почек / И.Н. Бобкова, Л.В. Козловская, О.А. Ли // Терапевтический архив. – 2008. – № 6. – С. 86–90.

9. Бокерия, Л.А. Электрофизиологическое ремоделирование миокарда при сердечной недостаточности и различных заболеваниях сердца / Л.А. Бокерия, О.Л. Бокерия, Т.Г. Ле // Анналы аритмологии. – 2010. – № 4. – С. 41–48.

10. Бубнова, М.Г., Барбараш, О.Л., Долецкий, А.А., Красницкий, В.Б., Лебедева, Е.В., Лямина, Н.П., Репин, А.Н., Свет, А.В., Чумакова, Г.А., Аронов, Д.М., Абдуллаев, А.А., Арутюнов, Т.П., Бойцов, С.А., Болдуева, С.А., Бузиашвили, Ю.И., Галявич, А.С., Гарганеева, А.А., Герасименко, М.Ю., Гуляева, С.Ф., Довгалевский, П.Я., Журавлева, А.И., Задонченко, В.С., Зайцев, В.П., Закирова, А.Н., Иванова, Г.Е., Иоселиани, Д.Г., Калинина, А.М., Карпов, Р.С., Козиолова, Н.А., Куликов, А.Г., Кухарчук, В.В., Лядов, К.В., Мазаев, В.П., Мартынов, А.И., Мисюра, О.Ф., Парнес, Е.Я., Перепеч, Н.Б., Репин, А.Н., Руда, М.Я., Староверов, И.И., Смулевич, А.Б., Сыркин, А.Л., Терещенко, С.Н., Фомин, И.В., Чазов, Е.И., Чазова, И.Е., Шлык, С.В.,

Шляхто, Е.В., Шульман, В.А. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы: реабилитация и вторичная профилактика // Российский кардиологический журнал. – 2015. – № 1. – С. 6–52. – <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2015-1-6-52>.

11. Вебер, В.Р. Ремоделирование миокарда под влиянием адреналина в эксперименте / В.Р. Вебер, С.В. Жмайлова, М.П. Рубанова [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2017. – Том 13, № 3. – С. 378–382. – <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-3-378-382>.

12. Гарифуллин, Б.Н. Метопролол и карведилол в терапии острого периода инфаркта миокарда: когда и какой препарат предпочесть / Б.Н. Гарифуллин, А.Н. Закирова, Ф.С. Зарудий // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2009. – Том 5, № 4. – С. 51–57. – <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2009-5-4-51-57>.

13. Грачев, А.В. Масса миокарда левого желудочка, его функциональное состояние и диастолическая функция сердца у больных артериальной гипертонией при различных эхокардиографических типах геометрии левого желудочка сердца / А.В. Грачев, А.Л. Аляви, Г.У. Ниязова // Кардиология. – 2000. – № 3. – С.31–38.

14. Григорьев, В.С. Анатомическая шкала оценки риска SYNTAX Score – инструмент определения тяжести поражения коронарного русла и прогнозирования исходов эндоваскулярных вмешательств / В.С. Григорьев, К.В. Петросян, А.В. Абросимов // Креативная кардиология. – 2019. – № 13 (2). – С.159–72. – DOI: 10.24022/1997-3187-2019-13-2-159-172.

15. Здравоохранение в России. 2021: Статистический сборник / Росстат. – М., 2021. – 171 с.

16. Иванов, М.В. Предикторная значимость биомаркеров воспаления в отношении постинфарктного ремоделирования миокарда / М.В. Иванов, М.И. Попович, Л.М. Чебан [и соавт.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – Том 17, № 5. – С. 17–24. – <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2018-5-17-24>.

17. Кобалава, Ж.Д. Хроническая болезнь почек: определение, классификация, принципы диагностики и лечения / Ж.Д. Кобалава, С.В. Виллевальде, М.А. Ефремовцева // Российский кардиологический журнал. – 2013. – № 4. – С.95–103. – <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2013-4-95-103>.

18. Кухарчик, Г.А. Взаимосвязь между содержанием биомаркеров и течением постинфарктного ремоделирования миокарда / Г.А. Кухарчик, А.М. Павлова, Н.Н. Нестерова [и соавт.] // Российский кардиологический журнал. – 2013. – Т. 1. – С. 65–69. – <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2013-1-65-69>.

19. Лукина, Ю.В. Опросники и шкалы для оценки приверженности к лечению – преимущества и недостатки диагностического метода в научных исследованиях и реальной клинической практике / Ю.В. Лукина, Н.П. Кутищенко, С.Ю. Марцевич, О.М. Драпкина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. –2020. – № 19 (3). – С. 232–239. – doi:10.15829/1728-8800-2020-2562.

20. Макоева, М.Х. Динамика и прогностическое значение мозгового натрийуретического пептида и С-реактивного белка при остром инфаркте миокарда в зависимости от тактики лечения / М.Х. Макоева, М.М. Федорова, А.Г. Автандилов [и соавт.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2014. – № 59 (2). – С. 23–26.

21. Мареев В.Ю. Клинические рекомендации «Хроническая сердечная недостаточность» (ХСН) / В.Ю. Мареев, И.В. Фомин, Ф.Т. Агеев, [и соавт.] // Сердечная Недостаточность. – 2017. – Т. 18, №1. – С. 3–40. – <https://doi.org/10.18087/rhfj.2017.1.234>.

22. Марцевич, С.Ю. Основные сердечно-сосудистые осложнения и показатели смертности в течение первых полутра лет после перенесенного инфаркта миокарда: данные проспективного амбулаторного регистра ПРОФИЛЬ-ИМ / С.Ю. Марцевич, Н.П. Кутищенко, Д.П. Сичинава [и соавт.]

// Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2020. – Т.16, № 3 – С. 888–898. – doi:10.20996/1819-6446-2020-06-11.

23. Милютина, О.В. Прогностическая роль С-реактивного белка в развитии риска кардиальных событий / О.В. Милютина, Е.Н. Чичерина // Российский кардиологический журнал. – 2011. – Т. 1. – С. 71–73.

24. Нестеров, В.С. Хроническая сердечная недостаточность: современные проблемы и пути их решения / В. С. Нестеров, И.А. Урванцева, А.С. Воробьев // Лечащий врач. – 2018. – № 7. – С. 11–14.

25. Николаева, А.М. Изменение в течение двадцати лет клинико-эхокардиографических характеристик больных с ранним постинфарктным ремоделированием после первичного инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST. / А.М. Николаева, Т.Р. Рябова, А.А. Соколов [и соавт.] // Российский кардиологический журнал. – 2022. – № 27 (12). – С. 7–13. – doi:10.15829/1560-4071-2022-4951.

26. Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при остром инфаркте миокарда (с подъемом сегмента ST электрокардиограммы) (зарегистрирован в Минюсте России 20.07.2015 N 38092): приказ Минздрава России от 01.07.2015 No 404ан.

27. Округин, С.А. Программа ВОЗ «Регистр острого инфаркта миокарда»: эпидемиологический мониторинг острых коронарных катастроф / С.А. Округин, Е.А. Кужелева, А.А. Гарганеева // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2018. – № 7 (1). – С.76–83. – DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-1-76-83.

28. Перуцкий, Д.Н. Основные концепции постинфарктного ремоделирования миокарда левого желудочка / Д.Н. Перуцкий, Т.И. Макеева, С.Л. Константинов // Актуальные проблемы медицины. – 2011. – Т. 14, № 10 (105). – С. 51–59.

29. Печерина, Т.Б. Клиническая значимость и динамика биомаркеров ремоделирования миокарда у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и сохраненной функцией левого желудочка / Т.Б. Печерина,

Н.В. Федорова, А.И. Герман [и соавт.] // Атеросклероз. – 2018. – Т. 14, № 1. – С. 5–14. – doi: 10.15372/ATER20180101.

30. Руда, М.Я. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемами сегмента ST электрокардиограммы / М.Я. Руда, О.В. Аверков, С.П. Голицын [и соавт.] // Кардиологический вестник. – 2014. – Т. IX, № 4. – С. 3–60.

31. Скопец, И.С. Взаимосвязь биомаркеров воспаления с наличием традиционных факторов риска у пациентов, переносящих острый коронарный синдром / И.С. Скопец, Н.Н. Везикова, И.М. Марусенко [и соавт.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2016. – Т. 12, № 2. – С. 166–170. – <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-2-166-170>.

32. Староверов, И.И. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST (ОКСпST) / И.И. Староверов, Р.М. Шахнович, М.Ю. Гиляров [и соавт.] // Евразийский кардиологический журнал. – 2020. – № 30 (1). – С. 4–77.

33. Фомин, И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать / И.В. Фомин // Российский кардиологический журнал. – 2016. – Т. 8, № 136. – С. 7–13. – <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-8-7-13>.

34. Шиллер, Н. Клиническая эхокардиография / Н. Шиллер, М.А. Осипов. – М.: «МЕДпресс-информ», 2018. – 344 с. ISBN 978-5-00030-525-6.

35. Agostoni, P. Matrix metalloproteinase and heart failure: is it time to move from research to clinical laboratories? / P. Agostoni, C. Banfi // *European Heart Journal*. – 2007. – Vol. 28, N 6. – P. 659–660. – doi:10.1093/eurheartj/ehl574.

36. Al-Reesi, A. Do beta-blockers reduce short-term mortality following acute myocardial infarction? A systematic review and meta-analysis / A. Al-Reesi, N. Al-Zadjali, J. Perry [et al.] // *Canadian Journal of Emergency Medical Care*. – 2008. – Vol. 10. – N 3. – P. 215–223. – doi:10.1017/s1481803500010137.

37. Ashton, E. Why did high-dose rosuvastatin not improve cardiac remodeling in chronic heart failure? Mechanistic insights from the UNIVERSE study / E. Ashton, E. Windebank, M. Skiba [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2011. – Vol. 146, N 3. – P. 404–407. – doi:10.1016/j.ijcard.2009.12.028.

38. Berwanger, O. Effect of Loading Dose of Atorvastatin Prior to Planned Percutaneous Coronary Intervention on Major Adverse Cardiovascular Events in Acute Coronary Syndrome: The SECURE-PCI Randomized Clinical Trial / O. Berwanger, E. Santucci, P. de Barros E Silva [et al.] / *Journal of American Medical Association*. – 2018. – Vol. 319, N 13. – P. 1331–1340. – doi:10.1001/jama.2018.2444.

39. Beta-Blocker Heart Attack Trial Reseach Group. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. Mortality results // *Journal of American Medical Association* – 1982. – Vol. 247. – P. 1707–1714.

40. Bland, M. *An introduction to Medical Statistics / Third Edition* M. Bland. – Oxford University Press, 2000. – 427 p. – doi: 10.1016/j.physio.2008.05.001.

41. Boeddinghaus, J. Clinical Use of a New High-Sensitivity Cardiac Troponin I Assay in Patients with Suspected Myocardial Infarction / J. Boeddinghaus, R. Twerenbold, T. Nestelberger // *Clinical Chemistry*. – 2019. – Vol. 65, N 11. – 1426–1436. – doi: 10.1373/clinchem.2019.304725.

42. Borovac, J. Efficacy of high-dose atorvastatin or rosuvastatin loading in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of randomized controlled trials with GRADE qualification of available evidence / J. Borovac, M. Leth-Olsen, M. Kumric, [et al.] // *European Journal of Clinical Pharmacology*. – 2022. Vol. 78, N 1. – P.111–126. – doi: 10.1007/s00228-021-03196-9.

43. Brandler, E. Does the early administration of beta-blockers improve the in-hospital mortality rate of patients admitted with acute coronary syndrome? /

E. Brandler, L. Paladino, R. Sinert // *Academic Emergency Medicine*. – 2010. – Vol. 17, N 1. – P. 1–10. – doi:10.1111/j.1553-2712.2009.00625.x.

44. Brügger-Andersen, T. B-type natriuretic peptide is a long-term predictor of all-cause mortality, whereas high-sensitive C-reactive protein predicts recurrent short-term troponin T positive cardiac events in chest pain patients: a prognostic study / T. Brügger-Andersen, V. Pönitz, H. Staines [et al.] // *BMC Cardiovasc Disorders*. – 2008. – Vol. 8, P. 34. – doi: 10.1186/1471-2261-8-34.

45. Brunner-La Rocca, H. Natriuretic peptides in chronic heart failure / H. Brunner-La Rocca, S. Sanders-van Wijk // *Cardiac failure review*. – 2019. – Vol. 5, N. 1. – P. 44–49. – doi: 10.15420/cfr.2018.26.1.

46. Bugiardini, R. Comparison of Early Versus Delayed Oral β Blockers in Acute Coronary Syndromes and Effect on Outcomes / R. Bugiardini, E. Cenko, B. Ricci [et al.] // *American Journal of Cardiology*. – 2016. – Vol. 117, N 5. – P. 760–767. – doi:10.1016/j.amjcard.2015.11.059.

47. Bujak, M. The role of TGF- β signaling in myocardial infarction and cardiac remodeling / M. Bujak, N. Frangogiannis // *Cardiovascular Research*. – Vol. 74, N 2. – P. 184–195. – <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2006.10.002>.

48. Bularga, A. High-Sensitivity Troponin and the Application of Risk Stratification Thresholds in Patients With Suspected Acute Coronary Syndrome / A. Bularga, K. Lee, S. Stewart [et al.] // *Circulation*. – 2019. – Vol. 140, N 19. – P. 1557–1568. – doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042866.

49. Burch, G. Ischemic cardiomyopathy / G.E. Burch, T.D. Giles, H.L. Colcolough // *American Heart Journal*. – 1970. – Vol. 79, N 3. – P. 291–292. – [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(70\)90416-3](https://doi.org/10.1016/0002-8703(70)90416-3).

50. Cannavo, A. β 1-adrenergic receptor and sphingosine-1-phosphate receptor 1 (S1PR1) reciprocal downregulation influences cardiac hypertrophic response and progression to heart failure: protective role of S1PR1 cardiac gene therapy / A. Cannavo, G. Rengo, D. Liccardo [et al.] // *Circulation*. – 2013. – Vol. 128, N. 15. – P. 1612–22. – doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002659.

51. Cannavo, A. β_1 -Blockade Prevents Post-Ischemic Myocardial Decompensation Via β_3 AR-Dependent Protective Sphingosine-1 Phosphate Signaling / A. Cannavo, G. Rengo, D. Liccardo [et al.] // *Journal of American College of Cardiology*. – 2017. – Vol. 70, N 2. – P. 182–192. – doi: 10.1016/j.jacc.2017.05.020.

52. Cannon, C. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes / C. Cannon, E. Braunwald, C. McCabe [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2004. – Vol. 350, N 15. – P. 1495–1504. – doi:10.1056/NEJMoa040583.

53. Carai, P. Neutrophil inhibition improves acute inflammation in a murine model of viral myocarditis / P. Carai, LF. González, S. Van Bruggen [et al.] // *Cardiovasc Research*. – 2023. – Vol. 118, N 17. – P. 3331–3345. – doi: 10.1093/cvr/cvac052.

54. Carvalho, L. Change of BNP between admission and discharge after ST-elevation myocardial infarction (Killip I) improves risk prediction of heart failure, death, and recurrent myocardial infarction compared to single isolated measurement in addition to the GRACE score / L. Carvalho, L. Bogniotti, O. de Almeida [et al.] // *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*. – 2019. – Vol. 8, N. 7. – P. 643–651. – doi: 10.1177/2048872617753049.

55. Catena, C. Aldosterone and Left Ventricular Remodeling / C. Catena, G. Colussi, G. Brosolo [et al.] // *Hormone and Metabolomic Research*. – 2015. – Vol. 47, N 13. – P. 981–986. – doi: 10.1055/s-0035-1565055.

56. Centurion, O. Serum biomarkers and source of inflammation in acute coronary syndromes and percutaneous coronary interventions / O. Centurion // *Cardiovascular Revascularization Medicine*. – 2016. – Vol. 17, N 2. – P. 119–128. – doi: 10.1016/j.carrev.2016.01.005.

57. Chatterjee, S. Early intravenous beta-blockers in patients with acute coronary syndrome – a meta-analysis of randomized trials / S. Chatterjee, D. Chaudhuri, R. Vedanthan [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2013. – Vol. 168, N 2. – P. 915–921. – doi: 10.1016/j.ijcard.2012.10.050.

58. Cheitlin, MD., Armstrong, WF., Aurigemma, GP., Beller, GA., Bierman, FZ., Davis, JL., Douglas, PS., Faxon, DP., Gillam, LD., Kimball, TR., Kussmaul, WG., Pearlman, AS., Philbrick, JT., Rakowski, H., Thys, DM., Antman EM., Smith, SC. Jr., Alpert, JS., Gregoratos, G., Anderson, JL., Hiratzka, LF., Hunt, SA., Fuster, V., Jacobs, AK., Gibbons, RJ., Russell, RO.; American College of Cardiology; American Heart Association; American Society of Echocardiography. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography) // *Circulation*. – 2003. – Vol. 108, N 9. – P. 1146–1162. – doi: 10.1161/01.CIR.0000073597.57414.A9.

59. Chen, Z. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial / Z. Chen, H. Pan, Y. Chen [et al.] // *Lancet*. – 2005. – Vol. 366, N 9497. – P. 1622–1632. – doi:10.1016/S0140-6736(05)67661-1.

60. Cimmino, G. Carvedilol administration in acute myocardial infarction results in stronger inhibition of early markers of left ventricular remodeling than metoprolol / G. Cimmino, B. Ibanez, C. Giannarelli [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2011. – Vol. 153, N 3. – P. 256–261. – doi: 10.1016/j.ijcard.2010.08.018.

61. Clemente-Moragon, A. Metoprolol exerts a non-class effect against ischaemia-reperfusion injury by abrogating exacerbated inflammation / A. Clemente-Moragon, M. Gomez, R. Villena-Gutierrez [et al.] // *European Heart Journal*. – 2020. – Vol. 41, N 46. – P. 4425–4440. – doi: 10.1093/eurheartj/ehaa733.

62. Crea, F. A fresh look at ischaemic heart disease: from artificial intelligence to reappraisal of old drugs / F. Crea // *European Heart Journal*. – 2020. – Vol. 41, N 46. – P. 4367–4370. – doi: 10.1093/eurheartj/ehaa964.

63. Davidson, S.M. Multitarget Strategies to Reduce Myocardial Ischemia / S.M. Davidson, P. Ferdinandy, I. Andreadou, H.E. Botker, G. Heusch, B. Ibanez, M. Ovize, R. Schulz, D.M. Yellon, D.J. Hausenloy, D. Garcia-Dorado; CARDIOPROTECTION COST Action (CA16225) // *Journal of American College of Cardiology*. – 2019. – Vol. 73, N 1. – P. 89–99. – <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.09.086>.
64. de Lucia, C. New Insights in Cardiac β -Adrenergic Signaling During Heart Failure and Aging / C. de Lucia, A. Eguchi, W. Koch // *Frontiers in Pharmacology*. – 2018. – Vol. 9. – P. 904. – doi:10.3389/fphar.2018.00904.
65. de Matos Soeiro, A. Mortality reduction with use of oral beta-blockers in patients with acute coronary syndrome / A. de Matos Soeiro, P. de Barros E Silva, E. Roque [et al.] // *Clinics (Sao Paulo)*. – 2016. – Vol. 71, N 11. – P. 635–638. – doi: 10.6061/clinics/2016(11)03.
66. Delcayre, C. Cardiac aldosterone production and ventricular remodeling / C. Delcayre, J. Silvestre, A. Garnier [et al.] // *Kidney International*. – 2000. – Vol. 57, N 4. – P. 1346–1351. – doi: 10.1046/j.1523-1755.2000.00973.x.
67. Delcayre, C. Molecular mechanisms of myocardial remodeling. The role of aldosterone / C. Delcayre, B. Swynghedauw // *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. – 2002. – Vol. 34, N 12. – P. 1577–1584. – doi: 10.1006/jmcc.2002.2088.
68. DeLeon-Pennell, K. Matrix Metalloproteinases in Myocardial Infarction and Heart Failure / K. DeLeon-Pennell, C. Meschiari, M. Jung [et al.] // *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. – 2017. – Vol. 147. – P. 75–100. – doi: 10.1016/bs.pmbts.2017.02.001.
69. Di Sciascio, G. Efficacy of atorvastatin reload in patients on chronic statin therapy undergoing percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-RECAPTURE (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty) Randomized Trial / G. Di Sciascio, G. Patti, V. Pasceri [et al.] // *Journal of American College of Cardiology*. – 2009. – Vol. 54, N 6. – P. 558–565. – doi:10.1016/j.jacc.2009.05.028.

70. do Vale, G. Three Generations of β -blockers: History, Class Differences and Clinical Applicability / G. do Vale, C. Ceron, N. Gonzaga [et al.] // *Current Hypertension Reviews*. – 2019. – Vol. 15, N 1. – P. 22–31. – doi: 10.2174/1573402114666180918102735.
71. Dobaczewski, M. Transforming growth factor (TGF)- β signaling in cardiac remodeling / M. Dobaczewski, W. Chen, N. Frangogiannis // *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. – 2011. – Vol. 51, N 4. – P. 600–606. – doi: 10.1016/j.yjmcc.2010.10.033.
72. Dohi, T. Early intensive statin treatment for six months improves long-term clinical outcomes in patients with acute coronary syndrome (Extended-ESTABLISH trial): a follow-up study / T. Dohi, K. Miyauchi, S. Okazaki [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2010. – Vol. 210, N 2. – P. 497–502. – doi:10.1016/j.atherosclerosis.2009.12.001.
73. Dominguez-Rodriguez, A. Cardioprotection and pharmacological therapies in acute myocardial infarction: Challenges in the current era / A. Dominguez-Rodriguez, P. Abreu-Gonzalez, R. Reiter // *World Journal of Cardiology*. – 2014. – Vol. 6, N 3. – P. 100–106. doi:10.4330/wjc.v6.i3.100
74. Dong, CH. Neutrophil to lymphocyte ratio predict mortality and major adverse cardiac events in acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis / CH. Dong, ZM. Wang, SY. Chen // *Clinical Biochemistry*. – 2018. – Vol. 52. – P. 31–136. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2017.11.008.
75. Dunlay, SM. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction / SM. Dunlay, VL. Roger, MM. Redfield // *Nature Reviews Cardiology*. – 2017. – Vol. 14, N 10. – P. 591–602. doi:10.1038/nrcardio.2017.
76. Ellis, S.G. Beta-blockers before percutaneous coronary intervention do not attenuate postprocedural creatine kinase isoenzyme rise / S.G. Ellis, S.J. Brener, A.M. Lincoff [et al.] // *Circulation*. – 2001. – Vol. 104. – P. 2685–2688.
77. Ellis, K. Mortality benefit of beta blockade in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary intervention: pooled results from the

Epic, Epilog, Epistent, Capture and Rapport Trials / K. Ellis, J. Tchong, S. Sapp [et al.] // *Journal of Interventional Cardiology*. – 2003. – Vol. 16, N 4. – P. 299–305. – doi:10.1034/j.1600-6143.2003.08062.x.

78. Everett, B. Residual Inflammatory Risk / B. Everett // *Journal of American College of Cardiology*. – 2019. – Vol. 73, N 19. – P. 2410–2412. – <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.02.056>.

79. Fawcett, T. An introduction to ROC analysis / T. Fawcett // *Pattern Recognition Letters*. – 2006. – Vol. 27. – P. 861–874. <https://doi.org/10.1016/j.patrec.2005.10.010>.

80. Faxon, D. Beta-blocker therapy and primary angioplasty: what is the controversy? / D. Faxon // *Journal of American College of Cardiology*. – 2004. – Vol. 43, N 10. – P. 1788–1790. – doi:10.1016/j.jacc.2004.03.001.

81. Ferrario, C. Cardiac remodelling and RAS inhibition / C. Ferrario // *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*. – 2016. – Vol. 10, N 3. – P. 162–71. – doi: 10.1177/1753944716642677.

82. Fikret, E. Randomized Control of Sympathetic Drive With Continuous Intravenous Esmolol in Patients With Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: The BETA-Blocker Therapy in Acute Myocardial Infarction (BEAT-AMI) Trial / E. Fikret, K. Dahlem, A. Nia [et al.] // *Journal of American College of Cardiology: Cardiovascular interventions*. – 2016. – Vol. 9, N 3. – P. 231–240. – doi:10.1016/j.jcin.2015.10.035.

83. Flachskampf, F. Cardiac imaging after myocardial infarction / F. Flachskampf, M. Schmid, C. Rost [et al.] // *European Heart Journal*. – 2011. – Vol. 32, N 3. – P. 272–83. – doi: 10.1093/eurheartj/ehq446.

84. Fonseca, F. Role of Inflammation in Cardiac Remodeling After Acute Myocardial Infarction / F. Fonseca, M. Izar // *Frontiers in Physiology*. – 2022. – Vol. 28, N 13. – 927163. – doi:10.3389/fphys.2022.927163.

85. Frangogiannis, N. The extracellular matrix in myocardial injury, repair, and remodeling / N. Frangogiannis // *Journal of Clinical Investigation*. – 2017. – Vol. 127, N 5. – P.1600–1612. – doi:10.1172/JCI87491.

86. Frantz, S. Left ventricular remodelling post-myocardial infarction: pathophysiology, imaging, and novel therapies / M. Hundertmark, J. Schulz-Menger, F. Bengel [et al.] // *European Heart Journal*. – 2022. – Vol. 43, N 25. – P. 1–16. – doi: 10.1093/eurheartj/ehac223.

87. Frantz, S. Post-infarct remodelling: contribution of wound healing and inflammation / S. Frantz, J. Bauersachs, G. Ertl // *Cardiovascular research*. – 2009. – Vol. 81, N 3. – P. 474–481. – <https://doi.org/10.1093/cvr/cvn292>.

88. Frishman, W. β -Adrenergic blockers / W. Frishman, E. Saunders // *Journal of Clinical Hypertension*. – 2011. – Vol. 13, N 9. – P. 649–653. – doi: 10.1111/j.1751-7176.2011.00515.x.

89. Fu, Y. Beta-adrenoceptor signaling pathways mediate cardiac pathological remodeling / Y. Fu, H. Xiao, Y. Zhang // *Frontiers in Bioscience*. – 2012. – Vol. 1, N 4. – P. 1625–1637. – doi: 10.2741/484.

90. Gabriel-Costa, D. The pathophysiology of myocardial infarction-induced heart failure / D. Gabriel-Costa // *Pathophysiology*. – 2018. – Vol. 25, N 4. – P. 277–284. – doi.org/10.1016/j.pathophys.2018.04.003.

91. Galli, A. Postinfarct Left Ventricular Remodelling: A Prevailing Cause of Heart Failure / A. Galli, F. Lombardi // *Cardiology Research and Practice*. – 2016. – 2579832. – doi: 10.1155/2016/2579832.

92. Garcia-Alvarez, A. Relation of plasma brain natriuretic peptide levels on admission for ST-elevation myocardial infarction to left ventricular end-diastolic volume six months later measured by both echocardiography and cardiac magnetic resonance / A. Garcia-Alvarez, M. Sitges, V. Delgado [et al.] // *American Journal of Cardiology*. – 2009. – Vol. 104, N 7. – P. 878–882. – doi: 10.1016/j.amjcard.2009.05.025.

93. Garcia-Prieto, J. Neutrophil stunning by metoprolol reduces infarct size / J. Garcia-Prieto, R. Villena-Gutierrez, M. Gomez [et al.] // *Nature Communications*. – 2017. – Vol. 8. – P. 14780. – doi: 10.1038/ncomms14780.

94. Giannakopoulos, G. Should We Be Using Upstream Beta-Blocker Therapy for Acute Myocardial Infarction? / G. Giannakopoulos, S. Noble //

Current Cardiology Reports. – 2021. – Vol. 7; N 23. – P. 66. – doi: 10.1007/s11886-021-01494-3.

95. Gibbs, J. Chest Pain Evaluation in the Emergency Department: Risk Scores and High-Sensitivity Cardiac Troponin / J. Gibbs, J. McCord // Current Cardiology Reports. – 2020. – Vol. 22, N 7. – P. 49. – doi: 10.1007/s11886-020-01294-1.

96. Giblett, J.P. Cardioprotection for Acute MI in Light of the CONDI2/ERIC-PPCI Trial: New Targets Needed / J.P. Giblett, H. Bulluck // Interventional Cardiology Review. – 2020. – Vol. 15. – P. e13. – <https://doi.org/10.15420/icr.2020.01>

97. Giral, P. The neutrophil-lymphocyte ratio and incident atherosclerotic events: the impact of racial differences? / P. Giral, E. Deflorenne, A. Kontush // European Heart Journal. – 2021. – Vol. 42, N 39. – 4092. – doi: 10.1093/eurheartj/ehab256.

98. Goncalves, P. Matrix Metalloproteinase 2 as a Pharmacological Target in Heart Failure / P. Goncalves, L. Nascimento, R. Gerlach [et al.] // Pharmaceuticals (Basel). – 2022. – Vol. 15, N 8. – P. 1–17. – doi: 10.3390/ph15080920.

99. Gottlieb, S.S. Effect of beta-blocade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction / S.S. Gottlieb, R.J. McCarter, R.A. Vogel // New England Journal of Medicine. – 1998. – Vol. 339. – P. 489–497.

100. Haeck, J.D. Comparison of usefulness of N-terminal pro-brain natriuretic peptide as an independent predictor of cardiac function among admission cardiac serum biomarkers in patients with anterior wall versus nonanterior wall ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention / J.D. Haeck, N.J. Verouden, W.J. Kuijt [et al.] // American Journal of Cardiology. – 2010. – Vol. 105, N 8. – P. 1065–1069. – doi: 10.1016/j.amjcard.2009.12.003.

101. Haeck, J. Comparison of usefulness of N-terminal pro-brain natriuretic peptide as an independent predictor of cardiac function among admission cardiac serum biomarkers in patients with anterior wall versus nonanterior wall ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention / J. Haeck, N. Verouden, W. Kuijt [et al.] // *American Journal of Cardiology*. – 2010. – Vol. 105, N 8. – P. 1065–1069. – doi: 10.1016/j.amjcard.2009.12.003.

102. Halkin, A. Impact of intravenous beta-blockade before primary angioplasty on survival in patients undergoing mechanical reperfusion therapy for acute myocardial infarction / A. Halkin, C.L. Grines, D.A. Cox [et al.] // *Journal of American College of Cardiology*. – 2004. – Vol. 43. – P. 1780–1787.

103. He, L. Early C-reactive protein in the prediction of long-term outcomes after acute coronary syndromes: a meta-analysis of longitudinal studies / L. He, X. Tang, W. Ling [et al.] // *Heart*. – 2010. – Vol. 96, N 5. – P. 339–346. – doi: 10.1136/hrt.2009.174912.

104. Hendriks, T. Predictors of left ventricular remodeling after ST-elevation myocardial infarction / T. Hendriks, H. Minke, J. Hartman // *International Journal of Cardiovascular Imaging*. – 2017. – Vol. 33, N 9. – P. 1415–1423.

105. Heusch, G. Is metoprolol more cardioprotective than other beta-blockers? / G. Heusch, P. Kleinbongard // *European Heart Journal*. – 2020. – Vol. 41, N 46. – P. 4441–4443. – doi: 10.1093/eurheartj/ehaa764.

106. Heusch, G. Myocardial stunning and hibernation revisited / G. Heusch // *Nature Reviews Cardiology*. – 2021. – Vol. 18. – P. 522–536. – <https://doi.org/10.1038/s41569-021-00506-7>.

107. Heusch, G. There Is More to β -Blockade Than Just Blockade of β -Receptors / G. Heusch // *Journal of American College of Cardiology*. – 2017. – Vol. 70, N 2. – P. 193–195. – <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.05.017>.

108. Hjalmarson, A. Effect on mortality of metoprolol in acute myocardial infarction. A double-blind randomised trial / A. Hjalmarson, D. Elmfeldt, J. Herlitz, [et al.] // *Lancet*. – 1981. – Vol. 2. – P. 823–827.
109. Hjalmarson, A. Myocardial infarction. Effects of beta-blockade / A. Hjalmarson, G. Olsson // *Circulation*. – 1991. – Vol. 84, N 6. – P. 101–107.
110. Huang, B. The brain renin-angiotensin-aldosterone system: a major mechanism for sympathetic hyperactivity and left ventricular remodeling and dysfunction after myocardial infarction / B. Huang, F. Leenen // *Current Heart Failure Reports*. – 2009. – Vol 6, N 2. – P. 81–88. – doi: 10.1007/s11897-009-0013-9.
111. Ibanez, B. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) / B. Ibanez, S. James, S. Agewall [et al.] // *European Heart Journal*. – 2018. – Vol. 39, N 2. – P. 119–177.
112. Ibanez, B. Effect of early metoprolol on infarct size in ST-segment-elevation myocardial infarction patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: the effect of metoprolol in cardioprotection during an acute myocardial infarction (METOCARD-CNIC) Trial / B. Ibanez, C. Macaya, V. Sanchez-Brunete [et al.] // *Circulation*. – 2013. – V. 128. – P. 1495–1503. – <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003653>.
113. Ibanez, B. The cardioprotection granted by metoprolol is restricted to its administration prior to coronary reperfusion / B. Ibanez, G. Cimmino, S. Prat-Gonzalez [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2011. – Vol. 147, N 3. – P. 428–432. – doi: 10.1016/j.ijcard.2009.09.551.
114. Ibrahim, N. The Future of Biomarker-Guided Therapy for Heart Failure After the Guiding Evidence-Based Therapy Using Biomarker Intensified Treatment in Heart Failure (GUIDE-IT) Study / N. Ibrahim, J. Januzzi // *Current*

Heart Failure Reports. – 2018. – Vol. 15, N 2. – P. 37–43. – doi: 10.1007/s11897-018-0381-0.

115. Jarolim, P. Overview of cardiac markers in heart disease / P. Jarolim // Clinics in Laboratory Medicine. – 2014. – Vol. 34, N 1. – P. 1–14. – doi:10.1016/j.cll.2013.11.005.

116. Jeong, H. Benefit of Early Statin Therapy in Acute Myocardial Infarction in Korea / H. Jeong, S. Hong // Korean Circulation Journal. – 2019. – Vol. 49, N 5. – P. 434–436. – doi: 10.4070/kcj.2019.0045.

117. Jorda, A. Matrix metalloproteinase-1 and its inhibitor, TIMP-1, in systolic heart failure: relation to functional data and prognosis / A. Jorda, V. Rolda, M. Garci // Journal of Internal Medicine. – 2007. – Vol. 262, N 3. – P. 385–392. – doi: 10.1111/j.1365-2796.2007.01823.x.

118. Joseph, P. The Evolution of β -Blockers in Coronary Artery Disease and Heart Failure (Part 1/5) / P. Joseph, K. Swedberg, D. Leong [et al.] // Journal of American College of Cardiology. – 2019. – Vol. 74, N 5. – P. 672–682. – doi: 10.1016/j.jacc.2019.04.067.

119. Karadeniz, M. High Sensitive CRP Level Is Associated With Intermediate and High Syntax Score in Patients With Acute Coronary Syndrome / M. Karadeniz, M. Duran, A. Akyel [et al.] // International Heart Journal. – 2015. – Vol. 56, N 4. – P. 377–380. – doi: 10.1536/ihj.14-299.

120. Kaumann, A. Some aspects of heart beta adrenoceptor function / A. Kaumann // Cardiovascular Drugs and Therapy. – 1991. – Vol. 5, N 3. – P. 549–560. – doi: 10.1007/BF03029725.

121. Kelly, D. Plasma tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and matrix metalloproteinase-9: novel indicators of left ventricular remodelling and prognosis after acute myocardial infarction / D. Kelly, S. Khan, M. Thompson // European Heart Journal. – 2008. – Vol. 29, N 17. – P. 2116–2124. – doi: 10.1093/eurheartj/ehn315.

122. Kernis, S. Does beta-blocker therapy improve clinical outcomes of acute myocardial infarction after successful primary angioplasty? / S. Kernis,

K. Harjai, G. Stone [et al.] / Journal of American College of Cardiology. – 2004. – Vol. 43, N 10. – P. 1773–1779. – doi:10.1016/j.jacc.2003.09.071.

123. Khattar, R.S. Regression of left ventricular remodeling in chronic heart failure: Comparative and combined effects of captopril and carvedilol / R.S. Khattar, R. Senior, P. Soman [et al.] // American Heart Journal. – 2001. – Vol. 142(4). – P. 704–713. doi: 10.1067/mhj.2001.116768.

124. Kim, J.S. Efficacy of high-dose atorvastatin loading before primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction: the STATIN STEMI trial / J.S. Kim, J. Kim, D. Choi [et al.] // Journal of American College of Cardiology - Cardiovascular Interventions. – 2010. – Vol. 3, N 3. – P. 332–339. – doi:10.1016/j.jcin.2009.11.021.

125. Kjekshus, J. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure/ J. Kjekshus, E. Apetrei, V. Barrios [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2007. – Vol. 357, N 22. – P. 2248–2261. – doi:10.1056/NEJMoa0706201.

126. Kloner, R. Stunned and Hibernating Myocardium: Where Are We Nearly 4 Decades Later? / R. Kloner // Journal of American Heart Association. – 2020. – Vol. 9, N 3. – e015502. – doi: 10.1161/JAHA.119.015502.

127. Kyto, V. Initial statin dose after myocardial infarction and long-term cardiovascular outcomes / V. Kyto, P. Rautava, A. Tornio // European Heart Journal: Cardiovascular Pharmacotherapy. – 2023. – Vol. 9. – P. 156–164 – <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvac064>.

128. Lai, Q. Metabolomic profiling of metoprolol-induced cardioprotection in a murine model of acute myocardial ischemia / Q. Lai, G. Yuan, H. Wang [et al.] // Biomedical Pharmacotherapy. – 2020. – Vol. 124. – 109820. – doi: 10.1016/j.biopha.2020.109820.

129. Liem, S. Left ventricular dyssynchrony acutely after myocardial infarction predicts left ventricular remodeling / S. Liem, S. Mollema, M. Suffoletto [et al.] // Journal of American College of Cardiology. – 2007. – Vol. 50, N 16. – P. 1532–1540.

130. Lee, M. Left ventricular dyssynchrony after acute myocardial infarction is a powerful indicator of left ventricular remodeling / M. Lee, J. Ko, M. Jeong, [et al.] // *Korean Circulation Journal*. – 2009. – Vol. 39, N 6. – P. 236–242.

131. Leon de la Fuente, R. B-type natriuretic peptide and high sensitive C-reactive protein predict 2-year all-cause mortality in chest pain patients: a prospective observational study from Salta, Argentina / R. Leon de la Fuente, P.A. Naesgaard, S.T. Nilsen, [et al.] // *BMC Cardiovascular Disorders*. – 2011. – Vol. 11. – P. 57. – <https://doi.org/10.1186/1471-2261-11-57>.

132. Leoncini, M. Early high-dose rosuvastatin for contrast-induced nephropathy prevention in acute coronary syndrome: Results from the PRATO-ACS Study (Protective Effect of Rosuvastatin and Antiplatelet Therapy On contrast-induced acute kidney injury and myocardial damage in patients with Acute Coronary Syndrome) / M. Leoncini, A. Toso, M. Maioli [et al.] // *Journal of American College of Cardiology*. – 2014. – Vol. 63, N 1. – P. 71–79. – doi: 10.1016/j.jacc.2013.04.105.

133. Li, Y. Efficacy and safety of adjunctive trimetazidine therapy for acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis / Y. Li, D. Wang, C. Hu [et al.] // *Cardiology*. – 2016. – Vol. 135, N 3. – P. 188–195.

134. Lim, G. Pharmacotherapy: β -Blocker therapy before PCI for STEMI reduces infarct size / G. Lim // *Nature Reviews Cardiology*. – 2013. – Vol. 10, N 12. – P. 681. – doi:10.1038/nrcardio.2013.151.

135. Lippi, G. Global epidemiology and future trends of heart failure / G. Lippi, F. Sanchis-Gomar // *AME Medical Journal*. – 2020. – Vol. 5. – P. 15. – <http://dx.doi.org/10.21037/amj.2020.03.03>.

136. Liu, Y. Efficacy of short-term high-dose atorvastatin pretreatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: A meta-analysis of nine randomized controlled trials / Y. Liu, Q. Su, L. Li // *Clinical Cardiology*. – 2013. – Vol. 36, N 12. – P. E41–48. – doi:10.1002/clc.22198.

137. Lobo-Gonzalez, M. Metoprolol blunts the time-dependent progression of infarct size / M. Lobo-Gonzalez, C. Galan-Arriola, X. Rossello [et al.] // *Basic Research in Cardiology*. – 2020. – Vol. 115, N 55. – P. 1–11. – doi:10.1007/s00395-020-0812-4.

138. Lopez-Sendon, J. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers / J. Lopez-Sendon, K. Swedberg, J. McMurray // *European Heart Journal*. – 2004. – Vol. 25, N 15. – P. 1341–62. – doi: 10.1016/j.ehj.2004.06.002.

139. Lubos, E. Prognostic value of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 for cardiovascular death among patients with cardiovascular disease: results from the AtheroGene study / E. Lubos, R. Schnabel, H. Rupprecht // *European Heart Journal*. – 2006. – Vol. 27, N 2. – P. 150–156. – doi: 10.1093/eurheartj/ehi582.

140. Mamas, M. Do patients have worse outcomes in heart failure than in cancer? A primary care-based cohort study with 10-year follow-up in Scotland / M. Mamas, M. Sperrin, M. Watson [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2017. – Vol. 19, N 9. – P. 1095–1104. – <https://doi.org/10.1002/ejhf.822>.

141. Mao, Y. Nanoparticle-Mediated Delivery of Pitavastatin to Monocytes/Macrophages Inhibits Left Ventricular Remodeling After Acute Myocardial Infarction by Inhibiting Monocyte-Mediated Inflammation / Y. Mao, J. Koga, M. Tokutome [et al.] // *International Heart Journal*. – 2017. – Vol. 58, N 4. – P. 615–623. – doi:10.1536/ihj.16-457.

142. Menon, B. Matrix metalloproteinases mediate beta-adrenergic receptor-stimulated apoptosis in adult rat ventricular myocytes / B. Menon, M. Singh, K. Singh // *American Journal of Physiology: Cell Physiology*. – 2005. – Vol. 289, N 1. – P. C168–176. – doi: 10.1152/ajpcell.00606.2004.

143. Montalescot, G. ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the task force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology / G. Montalescot, U. Sechtem, S. Achenbach [et al.] // *European Heart Journal*. – 2013. – Vol 34, N 38. – P. 2949–3003.

144. Mora, M. The role of β -adrenergic system remodeling in human heart failure: A mechanistic investigation / M. Mora, J. Gong, E. Sobie [et al.] // *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. – 2021. – Vol. 153. – P. 14–25. – doi: 10.1016/j.yjmcc.2020.12.004.

145. Mostafa, S.A. Short Term Comparison Between Safety and Efficacy of Rosuvastatin 40 mg and Atorvastatin 80 mg in Patients with Acute Coronary Syndrome / S.A. Mostafa, K. Elrabat, M. Mahrous, M. Kamal // *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. – 2018. – Vol. 14, N 5. – P. 636–645. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2018-14-5-636-645>.

146. Motiejunaite, J. Adrenergic receptors and cardiovascular effects of catecholamines / J. Motiejunaite, L. Amar, E. Vidal-Petiot // *Annals of Endocrinology (Paris)*. – 2021. – Vol. 82, N 3–4. – P. 193–197. – doi: 10.1016/j.ando.2020.03.012.

147. Nabel, E. A tale of coronary artery disease and myocardial infarction / G. Nabel, E. Braunwald // *New England Journal of Medicine*. – 2012. – Vol. 366, N 1. – P. 54–63. – doi: 10.1056/NEJMra1112570.

148. Nagashima, M. Effect of early statin treatment at standard doses on long-term clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction (the Heart Institute of Japan, Department of Cardiology Statin Evaluation Program) / M. Nagashima, R. Koyanagi, H. Kasanuki [et al.] // *American Journal of Cardiology*. – 2007. – Vol. 99, N 11. – P. 1523–1528.

149. Ndrepepa, G. Intravenous β -blockers in primary percutaneous coronary intervention: new hope for an old therapy / G. Ndrepepa, A. Kastrati // *Circulation*. – 2013. – Vol. 128, N 14. – P. 1487–1489. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005500.

150. Newby, L. Intravenous Beta-Blockers for Cardioprotection in STEMI: The Saga Continues / L. Newby // *Journal of American College of Cardiology*. – 2016. – Vol. 67, N 23. – P. 2716–2718. – doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.532.

151. Nilsen, D.W. Borderline Values of Troponin-T and High Sensitivity C-Reactive Protein Did Not Predict 2-Year Mortality in TnT Positive Chest-Pain

Patients, Whereas Brain Natriuretic Peptide Did / D.W. Nilsen, O.R. Mjelva, R.A. Leon de la Fuente [et al.] // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2015. – Vol. 8, N 2. P. 16. – doi: 10.3389/fcvm.2015.00016.

152. Norris, R.M. Prevention of ventricular fibrillation during acute myocardial infarction by intravenous propranolol / R.M. Norris, P.F. Barnaby, M.A. Brown [et al.] // *Lancet*. – 1984. – Vol. 2. – P. 883–886.

153. Opie, L. Controversies in ventricular remodelling / L. Opie, P. Commerford, B. Gersh [et al.] // *Lancet*. – 2006. – Vol. 367, N. 9507. – P. 356–367. – doi: 10.1016/S0140-6736(06)68074-4.

154. Ostadal, P. Statins as first-line therapy for acute coronary syndrome? / P. Ostadal // *Experimental and Clinical Cardiology*. – 2012. – Vol. 17, N 4. – P. 227–236.

155. Ostadal, P. Statins in the first-line therapy of acute coronary syndrome - similar to aspirin? / P. Ostadal, D. Alan, J. Vejvoda // *Experimental and Clinical Cardiology*. – 2005. – Vol. 10, N 1. – P. 9–16.

156. Ouyang, J. The role of sphingosine 1-phosphate and its receptors in cardiovascular diseases / J. Ouyang, Z. Shu, S. Chen S [et al.] // *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. – 2020. – Vol. 24, N 18. – P. 10290-10301. – doi: 10.1111/jcmm.15744.

157. Patti, G. Short-term, high-dose Atorvastatin pretreatment to prevent contrast-induced nephropathy in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention (from the ARMYDA-CIN [atorvastatin for reduction of myocardial damage during angioplasty--contrast-induced nephropathy] trial / G. Patti, E. Ricottini, A. Nusca [et al.] // *American Journal of Cardiology*. – 2011. – Vol. 108, N 1. – P. 1–7. – doi: 10.1016/j.amjcard.2011.03.001.

158. Patti, G. Atorvastatin pretreatment improves outcomes in patients with acute coronary syndromes undergoing early percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-ACS randomized trial / G. Patti, V. Pasceri,

G. Colonna [et al.] // *Journal of American College of Cardiology*. – 2007. – Vol. 49, N 12. – P. 1272–1278. – doi:10.1016/j.jacc.2007.02.025.

159. Pfeffer, M. Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications / M. Pfeffer, E. Braunwald // *Circulation*. – 1990. – Vol. 81, N 4. – P. 1161–1172. – doi: 10.1161/01.cir.81.4.1161.

160. Pfisterer, M. Atenolol use and clinical outcomes after thrombolysis for acute myocardial infarction: the GUSTO-I experience. Global Utilization of Streptokinase and TPA (alteplase) for Occluded Coronary Arteries / M. Pfisterer, J. Cox, C. Granger [et al.] // *Journal of American College of Cardiology*. – 1998. – Vol. 32, N 3. – P. 634–640. – doi:10.1016/s0735-1097(98)00279-4.

161. Pinto, J. Electrical remodeling in ischemia and infarction / J. Pinto, P. Boyden // *Cardiovascular Research*. – 1999. – Vol. 42, N 2. – P. 284–297. – doi: 10.1016/s0008-6363(99)00013-9.

162. Podlesnikar, T. Five-Year Outcomes and Prognostic Value of Feature-Tracking Cardiovascular Magnetic Resonance in Patients Receiving Early Prereperfusion Metoprolol in Acute Myocardial Infarction / T. Podlesnikar, G. Pizarro, R. Fernández-Jiménez [et al.] // *American Journal of Cardiology*. – 2020. – Vol. 133. – P. 39–47. –doi: 10.1016/j.amjcard.2020.07.037.

163. Ponikowska, B. Biomarkers of Myocardial Injury and Remodeling in Heart Failure / B. Ponikowska, G. Iwanek, A. Zdanowicz [et al.] // *Journal of Personalised Medicine*. – 2022. – Vol. 12, N 5. P. 799. – doi: 10.3390/jpm12050799.

164. Prasad, A. Impact of ST-segment resolution after primary angioplasty on outcomes after myocardial infarction in elderly patients: an analysis from the CADILLAC trial / A. Prasad, G. Stone, E. Aymong [et al.] // *American Heart Journal*. – 2004. – Vol. 147. – P. 669–675. – doi:10.1016/j.ahj.2003.11.010.

165. Priti, K. High versus low dose statin therapy in Indian patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing thrombolysis /

K. Priti, A. Agrawal, B. Ranwa // *Indian Heart Journal*. – 2017. – Vol. 69, N 4. – P. 453–457. – doi:10.1016/j.ihj.2017.05.026.

166. Rahhal, A. A Comparative Study of High-intensity Rosuvastatin Versus Atorvastatin Therapy Post-acute Coronary Syndrome Using Real-world Data / A. Rahhal, F. Khir, B. Orabi [et al.] // *Current Problems of Cardiology*. – 2022. – Vol. 47, N 7. – 100956. – doi: 10.1016/j.cpcardiol.2021.100956.

167. Randomised trial of intravenous atenolol among 16,027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-1. First International Study of Infarct Survival Collaborative Group // *Lancet*. – 1986. – Vol. 2, N 8498. – P. 57–66.

168. Ridker, P.M. Anti-inflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease / P.M. Ridker, B.M. Everett, T. Thuren, J.G. MacFadyen, W.H. Chang, C. Ballantyne, F. Fonseca, J. Nicolau, W. Koenig, S.D. Anker, J.J.P. Kastelein, J.H. Cornel, P. Pais, D. Pella, J. Genest, R. Cifkova, A. Lorenzatti, T. Forster, Z. Kobalava, L. Vida-Simiti, M. Flather, H. Shimokawa, H. Ogawa, M. Dellborg, P.R.F. Rossi, R.P.T. Troquay, P. Libby, R.J. Glynn; CANTOS Trial Group // *New England Journal of Medicine*. – 2017. – Vol. 377(12). – P. 1119–1131. doi: 10.1056/NEJMoa1707914.

169. Ridker, P. C-reactive protein: eighty years from discovery to emergence as a major risk marker for cardiovascular disease / P. Ridker // *Clinical Chemistry*. – 2009. – Vol. 55, N 2. – P. 209–215. – doi: 10.1373/clinchem.2008.

170. Risenfors, M. Early treatment with thrombolysis and beta-blockade in suspected acute myocardial infarction: results from the TEAHAT Study / M. Risenfors, J. Herlitz, C. Berg // *Journal of Internal Medicine*. – 1991. – Vol. 734. – P. 35–42.

171. Roberts, R. Immediate versus deferred beta-blockade following thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction. Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) II-B Study / R. Roberts, W. Rogers, H. Mueller [et al.] // *Circulation*. – 1991. – Vol. 83, N 2. – P. 422–437. – doi:10.1161/01.cir.83.2.422.

172. Robin X. pROC: An open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curves / X. Robin, N. Turck, A. Hainard [et al.] // BMC Bioinformatics. 2011. – Vol. 12. – 77. – <https://doi.org/10.1186/1471-2105-12-77>.

173. Roolvink, V. Early Intravenous Beta-Blockers in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Before Primary Percutaneous Coronary Intervention / V. Roolvink, B. Ibanez, J. Ottervanger / Journal of American College of Cardiology. – 2016. – Vol. 67, N 23. – P. 2705–2715. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.03.522>.

174. Roolvink, V. One-year clinical outcome of early administration of intravenous beta-blockers in patients with ST-segment elevation myocardial infarction before primary percutaneous coronary reperfusion / V. Roolvink, J. Ottervanger, B. Ibanez [et al.] / EuroIntervention. – 2018. – Vol. 14, N 6. – P. 688–691. – doi: 10.4244/EIJ-D-17-00776.

175. Rosenkranz, S. TGF-beta and angiotensin networking in cardiac remodeling / S. Rosenkranz // Cardiovascular Research. – 2004. – Vol. 15, N 63 (3). – P. 423–432. – doi: 10.1016/j.cardiores.2004.04.030.

176. Rossello, X. Pathophysiology and therapy of myocardial ischaemia/reperfusion syndrome / X. Rossello, M. Lobo-Gonzalez, B. Ibanez // European Heart Journal: Acute Cardiovasc Care. – 2019. – Vol. 8, N 5. – P. 443–456. – <https://doi.org/10.1177/2048872619845283>

177. Sakamoto, T. Usefulness of hydrophilic vs lipophilic statins after acute myocardial infarction: subanalysis of MUSASHI-AMI / T. Sakamoto, S. Kojima, H. Ogawa [et al.] // Circulation Journal. – 2007. – Vol. 71, N 9. – P. 1348–1353. – doi:10.1253/circj.71.1348.

178. Noaman, S. Am doxycycline in ST-elevation myocardial infarction: targeting infarct healing and modulation (SALVAGE-MI trial) / S. Noaman, Ch. Neil, J. O'Brien, [et al.] // European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care. 2023. – Vol. 12, N 3. – P. 143–152. – <https://doi.org/10.1093/ehjacc/zuac161>.

179. Scalise, R. Fibrosis after Myocardial Infarction: An Overview on Cellular Processes, Molecular Pathways, Clinical Evaluation and Prognostic Value

/ R. Scalise, R. De Sarro, A. Caracciolo [et al.] // Medical Science (Basel). – 2021. – Vol. 9, N 1. – P. 1–16. – doi: 10.3390/medsci9010016.

180. Schwartz, G. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial / G. Schwartz, A. Olsson, M. Ezekowitz [et al.] // Journal of American Medical Association. – 2001. – Vol. 285, N 13. – P. 1711–1718. – doi:10.1001/jama.285.13.1711.

181. Schwartz, G. The case for intensive statin therapy after acute coronary syndromes / G. Schwartz, A. Olsson // American Journal of Cardiology. – 2005. – Vol. 96, N 5A. – P. 45F–53F. – doi:10.1016/j.amjcard.2005.06.026.

182. Scirica, B. Acute Coronary Syndrome: Emerging Tools for Diagnosis and Risk Assessment / B. Scirica // Journal of American College of Cardiology. – 2010. – Vol. 55, N 14. – P. 1403–1415. – doi: 10.1016/j.jacc.2009.09.071.

183. Sharma, S. Cardioprotective effect of prior beta-blocker therapy in reducing creatine kinase-MB elevation after coronary intervention: benefit is extended to improvement in intermediate-term survival / S. Sharma, A. Kini, J. Marmur [et al.] // Circulation. – 2000. – Vol 102. – P. 166–172.

184. Sharpe, N. Ventricular remodeling following myocardial infarction / N. Sharpe // American Journal of Cardiology. – 1992. – Vol. 70, N 10. – P. 20–26. – doi:10.1016/0002-9149(92)91354-7.

185. Singh, B. Advantages of beta blockers versus antiarrhythmic agents and calcium antagonists in secondary prevention after myocardial infarction / B. Singh // American Journal of Cardiology. – 1990. – Vol. 66, N 9. – P. 9C–20C. – doi: 10.1016/0002-9149(90)90757-r.

186. Small, E. β -Adrenergic Blockade in Ischemia-Reperfusion Injury: β ARKing Up a New Tree / E. Small, R. Burke // Journal of American College of Cardiology. – 2017. – Vol. 70, N 8. – P. 972–974. – doi: 10.1016/j.jacc.2017.06.062.

187. Smith, S.C. Jr., Feldman, T.E., Hirshfeld, J.W. Jr., Jacobs, A.K., Kern, M.J., King, S.B. 3rd, Morrison, D.A, O'Neill, W.W., Schaff, H.V., Whitlow, P.L.,

Williams, D.O., Antman, E.M., Smith, S.C. Jr., Adams, C.D., Anderson, J.L., Faxon, D.P., Fuster V., Halperin, J.L., Hiratzka, L.F., Hunt, S.A., Jacobs, A.K., Nishimura, R., Ornato, J.P., Page, R.L., Riegel, B.; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention. ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *Journal of American College of Cardiology*. – 2006. – Vol. 47, N 1. – P. e1–121. – doi: 10.1016/j.jacc.2005.12.001.

188. Spaich, S. Ongoing controversies surrounding cardiac remodeling: is it black and white-or rather fifty shades of gray? / S. Spaich, H. Katus, J. Backs // *Frontiers in Physiology*. – 2015. – Vol. 6, N. 202. – P. 1–15. – doi: 10.3389/fphys.2015.00202.

189. Stenestrand, U. Swedish Register of Cardiac Intensive Care (RIKS-HIA). Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival. / U. Stenestrand, L. Wallentin // *Journal of American Medical Association*. – 2001. – Vol. 285, N 4. – P 430–436. – doi:10.1001/jama.285.4.430.

190. Sun, Y. Myocardial repair / remodelling following infarction: roles of local factors / Y. Sun // *Cardiovascular research*. – 2009. – Vol. 81, N 3. – P. 482–490. – doi:10.1093/cvr/cvn333.

191. Sundstrom, J. Relations of plasma total TIMP-1 levels to cardiovascular risk factors and echocardiographic measures: the Framingham heart study / J. Sundstrom, J. Evans, E. Benjamin // *European Heart Journal*. – 2004. – Vol. 25, N 17. – P. 1509–1516. – doi: 10.1016/j.ehj.2004.05.029.

192. Sutton, M. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: pathophysiology and therapy / M. Sutton, N. Sharpe // *Circulation*. – 2000. – Vol. 27, N 101(25). P. 2981–2988. – doi: 10.1161/01.cir.101.25.2981.

193. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). P. Steg, S. James, D. Atar, L. Badano, C. Blömstrom-Lundqvist, M. Borger, C. Di Mario, K. Dickstein, G. Ducrocq, F. Fernandez-Aviles, A. Gershlick, P. Giannuzzi, S. Halvorsen, K. Huber, P. Juni, A. Kastrati, J. Knuuti, M.J. Lenzen, K.W. Mahaffey, M. Valgimigli, A. van't Hof, P. Widimsky, D. Zahger ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation // *European Heart Journal*. – 2012. – Vol. 33, N 20. – P. 2569-2619. – doi: 10.1093/eurheartj/ehs215.

194. Tavazzi, L. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial / L. Tavazzi, A. Maggioni, R. Marchioli [et al.] // *Lancet*. – 2008. – Vol. 372, N 9645. – P. 1231–1239. – doi:10.1016/S0140-6736(08)61240-4.

195. The MIAMI Trial Research Group. Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI): A randomized placebo-controlled international trial // *European Heart Journal*. – 1985. – Vol. 6. – P. 199–226.

196. Timolol-induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. The Norwegian Multicenter Study Group // *New England Journal of Medicine*. – 1981. – Vol. 304. – P. 801–807.

197. Thygesen K. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Third universal definition of myocardial infarction / K. Thygesen, J.S. Alpert, A.S. Jaffe [et al.] // *European Heart Journal*. – 2012. – Vol. 33. – P. 2551–2567.

198. Thygesen, K. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018) / K. Thygesen, J. Alpert, A. Jaffe [et al.] // *Circulation*. – 2018. – Vol. 138, N 20. – P. e618–e651. – doi: 10.1161/CIR.0000000000000617.

199. Travers, J. Pharmacological and Activated Fibroblast Targeting of Gβγ-GRK2 After Myocardial Ischemia Attenuates Heart Failure Progression / J. Travers, F. Kamal, I. Valiente-Alandi [et al.] // *Journal of American College of Cardiology*. – 2017. – Vol. 70, N 8. – P. 958–971. – doi: 10.1016/j.jacc.2017.06.049.

200. Ulucay, A. The relationship between plasma C-reactive protein levels and presence and severity of coronary stenosis in patients with stable angina / A. Ulucay, R. Demirbag, R. Yilmaz [et al.] // *Angiology*. – 2007. – Vol. 58, N 6. – P. 657–662. – doi: 10.1177/0003319707309118.

201. Valle, J.A. Impact of pre-procedural beta blockade on inpatient mortality in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST elevation myocardial infarction / J.A. Valle, M. Zhang, S. Dixon [et al.] // *American Journal of Cardiology*. – 2013. – Vol. 111. – P. 1714–1720.

202. Van de Werf, F. Short-term effects of early intravenous treatment with a beta-adrenergic blocking agent or a specific bradycardiac agent in patients with acute myocardial infarction receiving thrombolytic therapy / F. Van de Werf, L. Janssens, T. Brzostek [et al.] // *Journal of American College of Cardiology*. – 1993. – Vol. 22, N 2. – P. 407–416. – doi:10.1016/0735-1097(93)90044-2.

203. Vanhoutte, D. Relevance of matrix metalloproteinases and their inhibitors after myocardial infarction: A temporal and spatial window / D. Vanhoutte, M. Schellings, Y. Pinto // *Cardiovascular Research*. – 2006. – Vol. 69, N 3. – P. 604–613. – doi: 10.1016/j.cardiores.2005.10.002.

204. Varzideh, F. Cardiac Remodeling After Myocardial Infarction: Functional Contribution of microRNAs to Inflammation and Fibrosis / F. Varzideh, U. Kansakar, K. Donkor [et al.] // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2022. – Vol. 9. – 863238. – doi: 10.3389/fcvm.2022.863238.

205. Vogiatzis, I. A Comparison of Prognostic Value of the Levels of ProBNP and Troponin T in Patients with Acute Coronary Syndrome (ACS) / I. Vogiatzis, I. Dapcevic, A. Datsios [et al.] // *Medical Archives*. – 2016. – Vol. 70, N 4. – P. 269–273. – doi: 10.5455/medarh.2016.70.269-273.

206. Wang, X. The Biomarkers for Acute Myocardial Infarction and Heart Failure / X. Wang, F. Zhang, C. Zhang [et al.] // *BioMedical Research International*. – 2020. – p. 2018035. – doi: 10.1155/2020/2018035.

207. Wang, Y. Sympathetic Nervous System Mediates Cardiac Remodeling After Myocardial Infarction in a Circadian Disruption Model / Y.

Wang, W. Jiang, H. Chen [et al.] // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2021. – Vol. 26, N 8. – P. 668387. – doi: 10.3389/fcvm.2021.668387.

208. Werhahn, S. Adaptive versus maladaptive cardiac remodelling in response to sustained β -adrenergic stimulation in a new 'ISO on/off model' / S. Werhahn, J. Kreusser, M. Hagenmüller [et al.] // *PLoS One*. – 2021. – Vol. 17, N. 16 (6) – e0248933. – doi: 10.1371/journal.pone.0248933.

209. Werida, R. Effect of atorvastatin versus rosuvastatin on inflammatory biomarkers and LV function in type 2 diabetic patients with dyslipidemia / R. Werida, I. Khairat, N. Khedr // *Biomedicine and Pharmacotherapy*. – 2021. – Vol. 135. – 111179. – doi:10.1016/j.biopha.2020.111179.

210. Won, H. Clinical Impact of Beta Blockers in Patients with Myocardial Infarction from the Korean National Health Insurance Database / H. Won, Y. Suh, G. Kim [et al.] // *Korean Circulation Journal*. – 2020. – Vol. 50, N 6. – P. 499–508. – doi: 10.4070/kcj.2019.0231.

211. Wu, W. High-frequency ultrasound evaluation of effects of early treatment with metoprolol on myocardial inflammatory cytokine expression in rats with acute myocardial infarction. / W. Wu, L. Huang, J. Zhang, Y. Gao, Y. Yang // *Journal of Huazhong University of Science*. – 2012. – N 32 (5). – P. 774–778. – doi: 10.1007/s11596-012-1033-3.

212. Xu, R. High-sensitive cardiac troponin T / R. Xu, F. Zhu, Y. Yang [et al.] // *Journal of Geriatric Cardiology*. – 2013. – Vol. 10, N 1. – P. 102–109. – doi: 10.3969/j.issn.1671-5411.2013.01.015.

213. Yalta, K. Late Versus Early Myocardial Remodeling After Acute Myocardial Infarction: A Comparative Review on Mechanistic Insights and Clinical Implications / K. Yalta, M. Yilmaz, T. Yalta [et al.] // *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. – 2020. – Vol. 25, N 1. – P. 15–26. – doi: 10.1177/1074248419869618.

214. Yousef, Z. Postinfarction left ventricular remodelling: where are the theories and trials leading us? / Z. Yousef, S. Redwood, M. Marber // *Heart*. – 2000. – Vol. 83, N.1 – P. 76–80. – doi: 10.1136/heart.83.1.76.

215. Zannad, F. Extracellular matrix fibrotic markers in heart failure / F. Zannad, F. Rossignol, W. Iraqi // Heart Failure Review. – 2010. – Vol. 15, N 4. – P. 319–329. – doi: 10.1007/s10741-009-9143-0.

216. Zhang, F. Sphingosine 1-phosphate signaling contributes to cardiac inflammation, dysfunction, and remodeling following myocardial infarction / F. Zhang, Y. Xia, W. Yan [et al.] // American Journal of Physiology and Heart Circulation Physiology. – 2016. – Vol. 310, N 2. – P. H250–261. – doi: 10.1152/ajpheart.00372.2015.

217. Zhao, W. Pharmacological Modulation of Cardiac Remodeling after Myocardial Infarction / W. Zhao, J. Zhao, J. Rong // Oxidative Medicine and Cellular Longevity. – Vol. 2020. – 8815349. – doi: 10.1155/2020/8815349.

218. Zornoff, L. Ventricular remodeling after myocardial infarction: concepts and clinical implications. / L. Zornoff, S. Paiva, D. Duarte, J. Spadaro // Arquivos Brasileiros de Cardiologia. – 2009. – Vol. 92, N 2. – P. 150–164. – doi: 10.1590/s0066-782x2009000200013.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1. Рисунок 1 – Дизайн клинического исследования..... С. 50
2. Рисунок 2 – Количество (n) выявленных эхокардиографических маркеров ВРЛЖ у постинфарктных лиц обеих групп..... С. 72
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)..... С. 84
4. Рисунок 4 – Модель прогнозирования ВРЛЖ с клиническими проявлениями ХСН по «отрезной точке» сывороточных уровней NT-proBNP₁ (324 мг/мл) при поступлении в ПО до проведения ЧКВ..... С. 88
5. Рисунок 5 – Модель прогнозирования ВРЛЖ по «отрезной точке» НЛО₁ общего анализа крови в первые сутки лечения в стационаре..... С. 97
6. Рисунок 6 – Коронароангиограмма пациентки Г. в острой фазе ИМпST:
 - А. Окклюзирующий тромбоз первой порции ПМЖВ ЛКА
 - Б. Визуализация ПМЖВ ЛКА после проведения экстренной реваскуляризации миокарда (первичная ангиопластика со стентированием)..... С. 99
7. Рисунок 7 – Эхокардиограмма пациентки Г. через 32 дня наблюдения после перенесенного ИМпST:
 - А. КДО ЛЖ в апикальной двухкамерной проекции;
 - Б. КСО ЛЖ в апикальной двухкамерной проекции..... С. 100
8. Таблица 1 – Клинико-anamнестическая характеристика исследуемых лиц..... С. 53
9. Таблица 2 – Фармакоинвазивные лечебные стратегии в острой фазе ИМпST..... С. 61

10. Таблица 3 – Характеристика медикаментозной терапии с парентеральным введением у пациентов с ИМпСТ на госпитальном этапе после ЧКВ..... С. 64
11. Таблица 4 – Характеристика пероральной медикаментозной терапии у пациентов с ИМпСТ на госпитальном этапе после ЧКВ..... С. 65
12. Таблица 5 – Характеристика пероральной медикаментозной терапии у наблюдаемых постинфарктных лиц на амбулаторном этапе..... С. 66
13. Таблица 6 – Показатели ИКДО ЛЖ на трех этапах исследования у пациентов с ИМпСТ (от 1 до 37 ± 7 суток)..... С. 69
14. Таблица 7 – Показатели ИКСО ЛЖ на трех этапах исследования у больных ИМпСТ (от 1 до 37 ± 7 суток)..... С. 70
15. Таблица 8 – Показатели ФВ ЛЖ на трех этапах исследования у лиц с ИМпСТ (от 1 до 37 ± 7 суток)..... С. 71
16. Таблица 9 – Клинико-эхокардиографические исходы у пациентов с ИМпСТ по окончании наблюдения – через 37 ± 7 суток..... С. 73
17. Таблица 10 – Динамика дополнительных эхокардиографических показателей у пациентов с ИМпСТ на протяжении наблюдения (1 месяц)..... С. 75
18. Таблица 11 – Преходящие нарушения ритма и проводимости сердца на госпитальном этапе после проведения ЧКВ..... С. 77
19. Таблица 12 – Нарушения ритма сердца у постинфарктных пациентов на протяжении амбулаторного наблюдения (37 ± 7 дней)..... С. 79
20. Таблица 13 – Биохимические показатели у больных ИМпСТ на госпитальном этапе и через один месяц (37 ± 7 дней)..... С. 80

21. Таблица 14 – Показатели липидограммы у больных ИМпСТ на госпитальном этапе и через один месяц..... С. 82
22. Таблица 15 – Сывороточные уровни вчТнТ в периоперационном периоде (до проведения ЧКВ и через 24 часа после операции)..... С. 83
23. Таблица 16 – Динамика сывороточных уровней вч-СРБ на трех этапах исследования (от 1 до 37 ± 7 суток)..... С. 85
24. Таблица 17 – Сывороточные уровни NT-proBNP на трех этапах исследования (от 1 до 37 ± 7 суток)..... С. 86
25. Таблица 18 – Корреляционная связь между биохимическими и эхокардиографическими маркерами ремоделирования ЛЖ на госпитальном этапе лечения пациентов с ИМпСТ..... С. 87
26. Таблица 19 – Факторы, влияющие на развитие ВРЛЖ с клиническими проявлениями ХСН у больных в постинфарктном периоде (1 месяц)..... С. 89
27. Таблица 20 – Ассоциации между функцией почек и эхокардиографическими маркерами ВРЛЖ в динамике наблюдения (37 ± 7 суток)..... С. 92
28. Таблица 21 – Факторы, влияющие на сохранение СКФ у пациентов с ИМпСТ..... С. 93
29. Таблица 22 – Категории СКФ в исследуемых группах на госпитальном и амбулаторном этапах лечения больных ИМпСТ. С. 94
30. Таблица 23 – Уровни СКФ на госпитальном и амбулаторном этапах лечения пациентов ИМпСТ двух выделенных групп..... С. 95
31. Таблица 24 – Клеточные показатели воспаления у пациентов выделенных групп на госпитальном этапе и через один месяц наблюдения..... С. 96