

УДК: 616.126.32-089.168-07:616.12-008.46-036

DOI: 10.15587/2519-4798.2019.155448

ВПЛИВ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ ТЕРАПІЇ НА КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ ГОСТРОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДА З ПІДЙОМОМ СЕГМЕНТА ST У ПАЦІЄНТІВ ПІСЛЯ ПРОВЕДЕННЯ ЧЕРЕЗШКІРНОГО КОРОНАРНОГО ВТРУЧАННЯ

© В. Й. Целуйко, М. М. Дьолог, О. А. Леоненко

Мета роботи: дослідити ефективність застосування ранолазину та кверцитину у пацієнтів з гострим ІМзПST після проведення черезшкірного коронарного втручання та їхній вплив на довгострокові результати лікування.

Матеріали та методи: у дослідження було залучено 105 пацієнтів з гострим інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST, яким було проведено черезшкірне коронарне втручання. Пацієнти були розподілені на три досліджувані групи: пацієнти, що отримували стандартну медикаментозну терапію (Контрольна група), пацієнти, яким була призначена внутрішньовенна форма кверцитину за схемою (Основна 1) та хворі, які на тлі проведення стандартної терапії отримували пероральну форму ранолазину за схемою (Основна 2). Оцінювали стан міокардіальної перфузії після ЧКВ, ЕхоКГ динаміку КДІ, КСІ та ФВ, та віддалені результати лікування через 1 рік. Комбінована кінцева точка включала нефатальний повторний інфаркт міокарда, нефатальний інсульт, повторну госпіталізацію з приводу поновлення стенокардії та раптову серцево-судинну смерть.

Результати: Аналізуючи стан міокардіальної перфузії у пацієнтів досліджуваних груп було встановлено, що у 18 пацієнтів (17,1 %) ступінь відновлення кровотоку на рівні мікроциркуляції залишався незадовільним. ЕхоКГ через 9,3±1,2 діб після ЧКВ продемонструвало менший КДІ в групі Основна 2 та менший КСІ в групі Основна 1 у порівнянні з контрольною групою ($p < 0,05$). Через 8,3±0,6 міс. КСІ та КДІ в групі Основна 1 та Основна 2 відповідно залишались меншими, а ФВ в групі Основна 1 була вищою ніж у пацієнтів групи контролю. Зафіксовано зменшення частоти настання сумарної комбінованої кінцевої точки в групі пацієнтів з ФНК ($OR=0,029$; $CI: 0,001-0,574$; $p < 0,05$). У пацієнтів групи Основна 2 була менша частота повторних госпіталізацій з приводу поновлення стенокардії ($OR=0,158$; $CI: 0,032-0,777$; $p < 0,05$) та частоти досягнення комбінованої кінцевої точки в цілому по групі ($OR=0,244$; $CI: 0,081-0,730$; $p < 0,05$), а також серед пацієнтів з незадовільною міокардіальною перфузією після ЧКВ ($OR=0,048$; $CI: 0,002-1,041$; $p < 0,05$).

Висновки: застосування ранолазину та кверцитину у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда сприяє позитивній динаміці КДІ, КСІ та ФВ. Кверцетин та ранолазин зменшують частоту повторних госпіталізацій з приводу поновлення стенокардії протягом року у пацієнтів після ЧКВ з приводу ІМзПST

Ключові слова: феномен невідновленого кровотоку, черезшкірне коронарне втручання, ІМзПST, ранолазин, кверцетин

1. Вступ

Сьогодні в Україні спостерігається збільшення кількості черезшкірних коронарних втручань (ЧКВ), як у хворих з стабільною стенокардією, так і у пацієнтів з гострою коронарною патологією. За даними Реєстру перкутанних коронарних втручань протягом 2017 р. у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда з елевациєю сегменту ST (ІМзПST) було виконано майже 7500 ЧКВ [1–3].

Проведення екстрених реперфузійних заходів є найбільш ефективною стратегією в лікуванні гострого інфаркту міокарда (ГІМ) [2, 3]. Однак цей підхід, хоч і видається найбільш раціональним, не завжди призводить до зменшення об'єму некротизованого міокарда, якнайшвидшому відновленню скорочувальної здатності лівого шлуночка (ЛШ) та одужанню пацієнта. Розуміння низки функціональних та структурних уражень міокарду при реперфузії, що є наслідками тих біохімічних процесів, які відбувалися під час ішемічного періоду, дає змогу ефективніше впливати на результативність лікування ГІМ.

При виникненні транзиторної оклюзії коронарної артерії з подальшим відновленням кровопостачання може виникнути патологічний стан, при якому відновлення кровотоку по інфаркт-залежній артерії (ІЗА) не супроводжується відновленням адекватної міокардіальної перфузії [4, 5]. Ця ситуація отримала назву феномену невідновленого кровотоку (ФНК). В патогенезі ФНК вирішальну роль відіграє мікроваскулярна обструкція внаслідок мікроемболізації, ділянок протрузії ушкодженого ендотелію, судинного коронароспазму [6]. Значну роль відіграє вільнорадикальне окислення, яке разом з «кальцієвим парадоксом» призводять до набряку на клітинному та тканинному рівні, який, внаслідок механічної компресії, унеможливає відновлення міокардіальної мікроциркуляції при проведенні реперфузійних заходів [7]. Частота виникнення ФНК за даними різних авторів складає 6–40 % [6, 7]. Пацієнти у яких не вдалося відновити перфузію в ішемізованій ділянці серцевого м'яза цілком очікувано демонструють гірші показники виживання та негативний перебіг ремоделювання ЛШ [5].

2. Обґрунтування дослідження

Висока частота розвитку ФНК у пацієнтів після ЧКВ з приводу ГІМ обумовлює великий відсоток хворих у яких виникає несприятлива динаміка ремоделювання ЛШ та несприятливий прогноз протягом року. У системному огляді та метааналізі проведеному групою американських вчених [5] було проаналізовано 10 досліджень (n=698) в яких оцінювався вплив ФНК на скорочувальну функцію ЛШ в гострий та у віддалений період. Отримані результати дозволили авторам зробити висновок про те що розвиток ФНК пов'язаний з достовірним погіршенням скорочувальної функції ЛШ. Треба сказати, що всі дослідження які були включені до аналізу проводились за допомогою МРТ серця із застосуванням гадолінію, який на сьогодні в наслідок своєї токсичної дії заборонений до застосування в ЄС. Також жодне з досліджень включених до метааналізу не давало відповіді на те яка медикаментозна тактика має бути застосована при виявленні дефекту перфузії після ЧКВ.

Іншими дослідниками [8] були проаналізовані фармакологічні та механічні засоби корекції відсутності адекватної перфузії міокарда. Розглядалась ефективність та безпечність таких методик, як інтракоронарне введення аденозину, верапамілу та нітропрусида, механічні засоби дистального захисту та механічна тромбекстракція. Також була розглянута можливість використання блокаторів глікопротеїнових рецепторів 2b/3a. Був зроблений висновок про ефективність вище вказаних засобів, проте визначалось що жодна методика не може бути використана для профілактики ФНК.

Таким чином здається доцільним використання у рутинній практиці інших методик виявлення ФНК (шкала MBG) та підбір медикаментозної терапії направленої на захист міокарда від реперфузійної травми, з урахуванням біохімічних змін, які виникають на клітинному рівні при реалізації патологічного механізму «ішемія-реперфузія». В цьому сенсі найбільший інтерес на наш погляд представляє дослідження ефективності застосування кверцитину та ранолазину, які впливають на різні ланки патогенезу ФНК та на нашу думку покращити ефективність лікування пацієнтів з ГІМ після ЧКВ.

3. Мета дослідження

Дослідити ефективність застосування ранолазину та кверцитину у пацієнтів з гострим ІМз-ПСТ після проведення черезшкірного коронарного втручання та їхній вплив на віддалені результати лікування.

4. Матеріали і методи

У дослідженні прийняли участь пацієнти, які були госпіталізовані в КНП «МКЛ № 8» ХМР (комунальне неприбуткове підприємство «Міська клінічна лікарня № 8» Харківської міської ради) в період з січня 2014 по вересень 2017 з діагнозом ІМзПСТ. Середній вік склав 60,4±20,8 роки, жінки склали 24,8 % (n=26). Діагноз ІМзПСТ встановлювався згідно ре-

комендацій ESC 2016. Обов'язковими умовами для участі в дослідженні були вік ≥ 18 років, підписана інформована згода пацієнта, для жінок – відсутність вагітності.

Із дослідження виключались пацієнти, у яких протягом спостереження було проведено аорто-коронарного шунтування, пацієнти які відмовились від подальшої участі в дослідженні або у яких були наявні ментальних особливостей, що спричиняли погану схильність до лікування чи контролю динаміки захворювання. Критерієм виключення також була наявність у хворих тяжкої супутньої патології (ХХН 4–5 ст, злякисні новоутворення, вади серця та інші), яка б мала суттєвий вплив на перебіг захворювання.

Пацієнти, що прийняли участь в дослідженні отримували стандартну медикаментозну терапію (СМТ) згідно рекомендацій Європейського товариства кардіологів (2014 ESC/EACTS) [9]. Всі пацієнти після підписання інформованої згоди випадковим чином розподілялись на три досліджувані групи. До першої (Основна 1) групи увійшли пацієнти, яким одразу після рандомізації на тлі проведення СМТ призначалась розчинна внутрішньовенна форма кверцитину протягом 5 діб за схемою: внутрішньовенне введення кверцетину здійснювали за 15–20 хвилин в терапевтичній дозі 500 мг. одразу після рандомізації хворого і через дві години, а потім повторювали таке введення через кожні дванадцять годин протягом перших двох діб, після чого дозу розчинної форми кверцетину знижували вдвічі і вводили його дворазово протягом третьої доби і одноразово протягом четвертої та п'ятої діб. До другої (Основна 2) групи пацієнтів увійшли хворі, яким в доповнення до СМТ був призначений ранолазин в пероральній формі за схемою: 1000 мг одразу після рандомізації, далі по 500 мг через кожні 12 годин протягом 30 діб. Третя (Контрольна) група складалась із пацієнтів які отримували лише СМТ до і після проведення ЧКВ.

Одразу після встановлення діагнозу і рандомізації усі пацієнти направлялись до катетерної лабораторії, де після ЧКВ при здійсненні контрольної коронарографії визначалась ступінь відновлення перфузії за ангіографічною шкалою MBG (Myocardial blush grade). У пацієнтів з $MBG \leq 2$ діагностували розвиток ФНК, за умов відсутності очевидних інтракоронарних причин погіршення міокардіальної перфузії. Таким чином кожна із досліджуваних груп була поділена на дві підгрупи; до підгрупи А увійшли пацієнти з $MBG \leq 2$, до підгрупи Б – пацієнти у яких за даними контрольної коронарографії $MBG = 3$.

Ехокардіографічне досліджування (ЕхоКГ) виконувалось на УЗД-приладі «Sonoline G 40» («Siemens» Німеччина) з використанням датчика з частотою від 3 до 10 МГц, по стандартним методам сканування відповідно до рекомендацій Американського ехокардіографічного товариства. В В-режимі визначалися кінцево-діастолічний об'єм (КДО), кінцево-систолічний об'єм (КСО) по методу Simpson [8] та фракцію викиду за формулою: $FV(\%) = [(КДО - КСО) / КДО] \times 100$. ЕхоКГ здійснювали на наступну

добу після ЧКВ (ЕхоКГ-1), при виписці зі стаціонару (ЕхоКГ-2) та через 8 місяців після ІМ (ЕхоКГ-3).

Кінцевими точками дослідження протягом 12 міс. спостереження були: серцево-судинна смерть, повторний нефатальний інфаркт міокарда, нефатальний інсульт, дестабілізація перебігу стенокардії, яка привела до повторної госпіталізації.

Отримані дані для груп Основна 1 та Основна 2 зіставлялися з пацієнтів контрольною групою. Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою прикладних програм Statistica та пакету XLSTAT Microsoft Office Excel-2013. Значення безперервних змінних представлені як середнє (М)±стандартне відхилення (SD). Порівняння в групах проводилося за допомогою χ^2 Пірсона, точного критерія Фішера та тесту Стюдента. Для оцінки розбіжностей між незалежними ознаками використовували непараметричний критерій Манна-Уїтні. Статистична значущість впливу виражалася у вигляді відношення шансів (OR) із зазначенням 95 % довірчого інтервалу (ДІ). Для всіх видів аналізу відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

5. Результати дослідження

Хворі з цукровим діабетом склали 21,9 % (n=23) від всіх пацієнтів, що прийняли участь в дослідженні, пацієнти з артеріальною гіпертензією – 84,8 % (n=89), з ожирінням – 24,8 % (n=26). Систолічна дисфункція ЛШ виявлялась у 25,2 % хворих (n=27).

Обстежені хворі були рандомізовані на три групи: до групи Основна 1 увійшло 36 пацієнтів, до групи Основна-2–32 пацієнта, контрольну групу склали 37 хворих.

Статистично значущих розбіжностей за клініко-анамнестичними факторами та отриманому лікуванню на початок дослідження у пацієнтів досліджуваних груп виявлено не було (табл. 1).

Таблиця 1

Клінічна характеристика досліджуваних груп

Параметри	Основна 1, n=36	Основна 2, n=32	Контрольна n=37
Стать:			
Чоловіки, n (%)	26 (72,2)	21 (65,6)	30 (81,1)
Жінки, n (%)	10 (27,8)	9 (28,1)	7 (18,9)
Вік, М±SD	60,1±19,7	58,9±21,2	61,2±21,1
Цукровий діабет 2 типу, n (%)	8 (22,2)	7 (21,9)	8 (21,6)
Артеріальна гіпертензія, n (%)	29 (80,6)	28 (87,5)	32 (86,5)
Ожиріння, n (%)	9 (25,0)	6 (18,75)	9 (24,3)
Локалізація ГІМ:			
Передня, n (%)	16 (44,4)	13 (40,6)	20 (54,1)
Задня, n (%)	18 (50,0)	18 (56,3)	15 (40,5)
Циркулярна, n (%)	2 (5,6)	1 (3,1)	2 (5,4)

ЧКВ було проведено усім хворим в середньому через 5,6±1,4 години після початку болювого нападу. Коронарографію проводили по стандартній методиці після інтракоронарного введення нітрогліцерину 100 мкг. до і після інтервенційного втручання. ЧКВ суттєво покращило міокардіальну перфузію в ішемізованій ділянці: із 102 пацієнтів у яких до ЧКВ індекс MBG був ≤ 26 ., після проведення стентування ураженої ділянки ІЗА у 18 пацієнтів (17,1 %) кровоток на рівні мікроциркуляції залишався незадовільним (ФНК, MBG ≤ 2). Не було виявлено статистично значущих розбіжностей у частоті виявлення порушення перфузії після ЧКВ між групами Основна 1 та Основна 2 в порівнянні з контрольною групою. В підгрупу Основна 1-А увійшло 6 пацієнтів, в підгрупі Основна 2-А – 4 пацієнта, в контрольній групі А – 8 пацієнтів (табл. 2).

Таблиця 2

Міокардіальна перфузія в ішемізованій ділянці ІЗА до і після проведення ЧКВ

MBG (в балах)	Усього, n=105 (%)	Основна 1, n=36 (%)	Основна 2, n=32 (%)	Контрольна n=37 (%)
До ЧКВ				
0–2	102 (97,1)	33 (91,7)	29 (93,7)	36 (97,3)
3	3 (2,9)	3 (8,3)	2 (6,3)	1 (2,7)
Після ЧКВ				
0–2 (підгрупа А)	18 (17,1)	6 (16,7)	4 (12,5)	8 (21,6)
3 (підгрупа Б)	87 (82,9)	30 (83,3)	28 (87,5)	29 (78,4)

У зв'язку з виключенням із дослідження ряду пацієнтів аналіз динаміки ехокардіографічних показників КДІ, КСІ та ФВ був проведений у 72 пацієнтів. За даними ЕхоКГ-1, котре провели у середньому через 1,1±0,6 дів після ЧКВ достовірних розбіжностей між групами виявлено не було. ЕхоКГ-2 було проведене через 9,3±1,2 дів після проведення ЧКВ і продемонструвало менший КДІ в групі Основна 2 та менший КСІ в групі Основна 1 у порівнянні з контрольною групою ($p < 0,05$). На ЕхоКГ-3 проведеному в середньому через 8,3±0,6 міс. з моменту інвазивного втручання у пацієнтів груп Основна 1 та Основна 2 КСІ та КДІ відповідно також були статистично значимо ($p < 0,05$) меншими ніж у пацієнтів групи контролю, також у пацієнтів групи Основна 1 була достовірно вищою ФВ ($p < 0,05$) (табл. 3).

Нами була досліджена частота досягнення комбінованої кінцевої точки пацієнтами в групах. Сумарна комбінована кінцева точка була досягнута 34 пацієнтами (32,4 %). Отримані результати свідчать про те, що серед пацієнтів групи Основна 2 в порівнянні з контрольною групою була значно меншою частота повторних госпіталізацій з приводу поновлення стенокардії (OR=0,158; CI: 0,032–0,777; $p < 0,05$) що

значно зменшило частоту досягнення комбінованої кінцевої точки (OR=0,244; CI: 0,081–0,730; $p<0,05$). Статистично значущих розбіжностей між групою Основна 1 та контрольною по серцево-судинним ускладненням виявлено не було. Досліджуючи вплив застосованої терапії на результати лікування було виявлено що із 8 пацієнтів підгрупи А контрольної групи 7 пацієнтів (87,5 %) мали серцево-судинні ускладнення і досягли сумарної контрольної точки. Підгрупи А в досліджуваних групах Основна 1 та Основна 2 мали достовірно нижчу частоту настання комбінованої кінцевої точки (OR=0,029; CI: 0,001–0,574; $p<0,05$; та OR=0,048; CI: 0,002–1,041; $p<0,05$ відповідно) (табл. 4).

6. Обговорення результатів дослідження

Результати дослідження свідчать про те, що прийом раналязину 1000 мг одразу після встановлення діагнозу та по 500 мг 2 рази на добу протягом одного місяця після інфаркту міокарда асоціюється з меншим на 12 % КДІ через 9,3±1,2 та 8,3±0,6 міс. аніж у пацієнтів які отримували лише стандартну терапію. Також прийом раналязину по наведеній схемі асоціювався зі зниженням частоти повторних госпіталізацій з приводу поновлення стенокардії (OR=0,158; CI: 0,032–0,777; $p<0,05$) та частоти досягнення комбінованої кінцевої точки в цілому по групі (OR=0,244; CI: 0,081–0,730; $p<0,05$), та у підгрупі пацієнтів з ФНК (OR=0,048; CI: 0,002–1,041; $p<0,05$).

Таблиця 3

Динаміка змін КДІ, КСІ та ФВ у хворих досліджуваних груп (M±SD)

№ ЕхоКГ	Основна 1			Основна 2			Контрольна		
	Усього n=25	Підгрупа А n=5	Підгрупа Б n=20	Усього n=22	Підгрупа А n=4	Підгрупа Б n=18	Усього n=25	Підгрупа А n=6	Підгрупа Б n=19
КДІ, мл/м ²									
1	56,7±12,3	56,8±12,9	56,6±12,5	57,1±10,6	57,4±11,8	57,0±10,3	58,2±13,1	58,4±13,8	58,1±12,7
2	61,8±14,5	62,0±15,1	61,7±14,3	58,4±11,4*	60,1±11,9	58,2±11,3*	67,5±16,3	70,9±16,5	67,4±15,4
3	70,4±16,7	71,2±16,9	70,2±16,5	66,2±15,1*	70,7±15,5	65,7±14,8*	77,9±18,8	79,5±19,0	76,8±14,5
КСІ, мл/м ²									
1	30,8±9,4	30,9±10,6	30,7±9,1	31,4±9,6	31,6±10,3	31,3±9,3	30,2±10,3	30,8±11,5	30,1±9,8
2	31,2±9,3*	31,5±9,4	30,8±8,9*	32,7±12,1	33,8±12,9	32,2±11,8	37,3±10,5	39,2±10,6	36,2±10,4
3	32,1±12,2*	33,5±13,5	31,6±11,4*	35,9±13,4	36,8±13,9	35,6±13,0	39,4±13,8	41,2±14,4	38,9±12,8
ФВ, %									
1	48,5±10,9	48,7±11,5	48,4±10,3	47,9±10,6	48,3±11,3	47,6±10,1	47,8±11,4	48,0±11,9	47,5±10,8
2	49,8±10,3	49,4±10,9	50,0±10,2	49,1±9,2	48,7±10,1	49,5±9,5	48,9±9,8	48,6±10,3	49,3±9,9
3	52,1±7,6*	50,6±8,3	52,7±7,5*	50,6±7,1	49,8±8,1	50,8±7,3	49,2±8,7	48,9±9,4	49,9±8,8

Примітка: * – статистично значимі розбіжності у порівнянні з контрольною групою MBG=0-3, $p<0,05$

Таблиця 4

Серцево-судинні ускладнення після ЧКВ у пацієнтів в гострий період інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST та через 10,9±1,6 міс.

Ускладнення	Основна 1			Основна 2			Контрольна		
	Усього n=36	Підгрупа А n=6	Підгрупа Б n=30	Усього n=32	Підгрупа А n=4	Підгрупа Б n=28	Усього n=37	Підгрупа А n=8	Підгрупа Б n=29
Нефатальний повторний інфаркт міокарда	1 (2,8)	–	1 (3,3)	1 (3,1)	–	1 (3,6)	3 (8,1)	2 (25,0)	1 (3,5)
Нефатальний інсульт	–	–	–	1 (3,1)	–	1 (3,6)	–	–	–
Повторна госпіталізація з приводу поновлення стенокардії	6 (16,7)	–	6 (20,0)	2 (6,3)*	–	2 (7,1)	11 (29,7)	2 (25,0)	9 (31,0)
Серцево-судинна смерть	3 (8,3)	1 (16,7)	2 (6,67)	2 (6,3)	1 (25,0)	1 (3,6)	4 (10,8)	3 (37,5)	1 (3,5)
Сумарна комбінована кінцева точка	10 (27,8)	1 (16,7)*	9 (29,9)	6 (18,8)*	1 (25,0)*	5 (17,9)	18 (48,6)	7 (87,5)	11 (37,9)

Примітка: * – статистично значимі розбіжності у порівнянні з контрольною групою, $p<0,05$

Ранолазин – це антиангінальний препарат, дія якого обумовлена гальмуванням пізнього струму іонів натрію в клітини міокарда. Отже застосування ранолазину при патологічному стані «ішемія-реперфузія» видається науково обґрунтованим. J. A. Gutierrez із співавторами [10] проаналізували результати лікування ранолазином хворих з гострим коронарним синдромом (ГКС) на тлі стабільної стенокардії, які були включені у дослідження MERLIN-TIMI 36 Trial (Metabolic Efficiency with Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-elevation acute coronary syndromes) в залежності від того була проведена ЧКВ чи ні. Прийом ранолазину знижував частоту досягнення пацієнтами після ЧКВ первинної кінцевої точки (ІМ, ССС, поновлення стенокардії протягом 30 діб після рандомізації), а також знижував частоту поновлення симптомів ішемії міокарда в порівнянні з плацебо. R. Miles et al. порівнювали ефективність аміодарону і ранолазину в профілактиці ФП після операції АКШ у майже 400 пацієнтів [11].

Таким чином, отримані в ході дослідження результати можуть бути обумовлені впливом ранолазину на кількість внутрішньоклітинного натрію, що веде до зменшення надлишку внутрішньоклітинних іонів кальцію. Це в свою чергу зменшує внутрішньоклітинний іонний дисбаланс при ішемії і сприяє розслабленню міокарда і знижує діастолічну напругу стінки шлуночків [5, 12, 13].

Аналізуючи застосування кверцетину у хворих на ІМзПІСТ після проведення ЧКВ виявляється що призначення внутрішньовенної форми кверцетину по запропонованій схемі пов'язане з статистично значущим зменшенням КСІ на 18,5 % через $8,3 \pm 0,6$ міс. у порівнянні з пацієнтами, що отримували лише стандартну медикаментозну терапію. Також було зафіксовано статистично значуще зменшення частоту настання комбінованої кінцевої точки в групі пацієнтів з ФНК (OR=0,029; CI: 0,001–0,574; $p < 0,05$).

Групою українських дослідників [7, 14] був проведений ряд досліджень ефективності водорозчинної форми кверцетину у хворих на гострий інфаркт міокарда. Отримані дані свідчать про здатність препарату зменшувати вираженість реперфузійного пошкодження міокарда в початковий період захворю-

вання, збільшувати кількість життєздатного міокарду в ішемізованій ділянці та знизити частоту МАСЕ при тривалому спостереженні.

Такі результати знаходять підтвердження в нашому дослідженні, що вказує на кардіопротективну дію кверцетину, яка полягає у зменшенні кількості некротизованого міокарду та позитивному впливі на ремоделювання ЛШ після перенесеного ІМ.

У той же час не було виявлено достовірної різниці в частоті розвитку ФНК у пацієнтів досліджуваних груп, які отримували додаткову терапію ранолазином та кверцетином та пацієнтами контрольної групи. На нашу думку це пояснюється застосуванням ранолазину в пероральній формі, що робило неможливим отримати наявний ефект при контрольній коронарографії одразу після ЧКВ, та невеликою вибіркою пацієнтів.

Отримані результати дають нам змогу вважати доцільним продовжити дослідження ефективності сумісного застосування кверцетину та ранолазину та їх вплив на віддалений прогноз у пацієнтів як з гострою коронарною патологією так і у хворих із стабільною стенокардією.

7. Висновки

1. Доповнення стандартної медикаментозної терапії у пацієнтів з ІМзПІСТ ранолазином 1000 мг перед ЧКВ та 500 мг двічі на добу протягом місяця призводить до зменшення КДІ на 12 % через $8,3 \pm 0,6$ міс. у порівнянні з результатами застосування лише стандартної терапії. Також прийом ранолазину був пов'язаний зі зниженням частоти повторних госпіталізацій з приводу поновлення стенокардії та частоти досягнення комбінованої кінцевої точки не лише в цілому по групі, але і у підгрупі пацієнтів з ФНК.

2. Застосування внутрішньовенної форми кверцетину асоціюється з статистично значущим зменшенням КСІ на 18,5 % через $8,3 \pm 0,6$ міс. після ГІМ, а також зменшувало частоту настання комбінованої кінцевої точки в групі пацієнтів з ФНК.

3. Ранолазин та кверцетин можуть бути рекомендовані для застосування у пацієнтів з ІМзПІСТ, яким планується проведення ЧКВ для поліпшення віддалених результатів лікування та зменшення негативних наслідків виникнення ФНК.

Література

1. Дяченко М. Ю., Онофрейчук Д. І., Соколов М. Ю. Синдром no-reflow при проведенні перкутанної реперфузії міокарда як наслідок пізньої госпіталізації // Український кардіологічний журнал. 2016. № 5. С. 96–104.
2. Реєстр перкутанних коронарних втручання: сравнительный анализ 2014 – 2015 гг. Региональные реперфузионные сети в Украине – динамика развития / Соколов М. Ю. и др. // Серце і судини. 2016. № 3. С. 14–34.
3. Коваленко В. М., Корнацький В. М. Хвороби системи кровообігу як медико-соціальна і суспільно-політична проблема: аналіт.-ст. пос. Київ, 2014. 280 с.
4. Fajar J. K., Heriansyah T., Rohman M. S. The predictors of no reflow phenomenon after percutaneous coronary intervention in patients with ST elevation myocardial infarction: A meta-analysis // Indian Heart Journal. 2018. Vol. 70. P. S406–S418. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ihj.2018.01.032>
5. Effect of Microvascular Obstruction and Intramyocardial Hemorrhage by CMR on LV Remodeling and Outcomes After Myocardial Infarction / Hamirani Y. S. et. al. // JACC: Cardiovascular Imaging. 2014. Vol. 7, Issue 9. P. 940–952. doi: <http://doi.org/10.1016/j.jcmg.2014.06.012>

6. Руденко Ю. В. Влияние состояния миокардиальной реперфузии после первичных коронарных вмешательств у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST на систолическую функцию левого желудочка в ранний постинфарктный период // Серце і судини. 2007. № 3. С. 79–85.
7. Пархоменко А. Н. Феномен невосстановленного кровотока у больных с острым коронарным синдромом и возможные пути улучшения тканевой перфузии. Київ: ННЦ «Институт кардиологии имени Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, 2007.
8. Berg R., Buhari C. Treating and Preventing No Reflow in the Cardiac Catheterization Laboratory // Current Cardiology Reviews. 2012. Vol. 8, Issue 3. P. 209–214. doi: <http://doi.org/10.2174/157340312803217148>
9. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) // European Heart Journal. 2014. Vol. 35, Issue 37. P. 2541–2619. doi: <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu278>
10. Miles R. H., Passman R., Murdock D. K. Comparison of Effectiveness and Safety of Ranolazine Versus Amiodarone for Preventing Atrial Fibrillation After Coronary Artery Bypass Grafting // The American Journal of Cardiology. 2011. Vol. 108, Issue 5. P. 673–676. doi: <http://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.04.017>
11. Effects of Ranolazine in Patients With Chronic Angina in Patients With and Without Percutaneous Coronary Intervention for Acute Coronary Syndrome: Observations From the MERLIN-TIMI 36 Trial / Gutierrez J. A. et. al. // Clinical Cardiology. 2015. Vol. 38, Issue 8. P. 469–475. doi: <http://doi.org/10.1002/clc.22425>
12. Antoniucci D. Block the Ischemia and Reperfusion Damage // Journal of the American College of Cardiology. 2014. Vol. 63, Issue 22. P. 2363–2364. doi: <http://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.03.015>
13. Cokkinos D. V., Pantos C. Myocardial protection in man – from research concept to clinical practice // Heart Failure Reviews. 2007. Vol. 12, Issue 3-4. P. 345–362. doi: <http://doi.org/10.1007/s10741-007-9030-5>
14. Пархоменко А. Н., Иркин О. И., Кожухов С. Н. Возможности фармакологической защиты миокарда при синдроме ишемии-реперфузии в эксперименте и клинической практике // Ліки України. 2002. № 7-8. С. 2–11.

Дата надходження рукопису 11.12.2018

Целуйко Віра Йосипівна, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри, кафедра кардіології і функціональної діагностики, Харківська медична академія післядипломної освіти, вул. Амосова, 58, м. Харків, Україна, 61176

Дьолог Микола Миколайович, аспірант, кафедра кардіології і функціональної діагностики, Харківська медична академія післядипломної освіти, вул. Амосова, 58, м. Харків, Україна, 61176

Леоненко Ольга Анатоліївна, лікар анестезіолог, ТОВ «АРХИ-МЕД», Салтівське шосе, 266 Г, м. Харків, Україна, 61176