

ЭНЕРГОПРОТЕКТОРЫ В ЛЕЧЕНИИ СТЕНОКАРДИИ И СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В ОТДАЛЕННЫЕ СРОКИ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ.

Маликов В.Е., Рогов С.В., Петрунина Л.В., Юсифов А.С., Серова Е.В., Сукоян Г.В.*, Карсанов Н.В.*
 Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им А.Н.Бакулева РАМН (дир.- проф Л.А.Бокерия), Москва; *Республиканский НИ центр медицинской биофизики и внедрения новых биомедицинских технологий (дир. – проф. Н.В.Карсанов), Тбилиси.

РЕЗЮМЕ

Проведена сравнительная оценка эффективности лечения энергостимом и рефрактерином 58 больных ишемической болезнью сердца (ИБС) в сроки от 5 до 7 лет после операции аортокоронарного шунтирования (АКШ) и/или резекции постинфарктной аневризмы левого желудочка с возобновлением приступов стенокардии напряжения и покоя и сердечной недостаточностью (СН) I-IV функционального класса по NYHA и прогрессированием атеросклероза.

Десятидневный курс энергостима у пациентов с СН I-II ФК по NYHA и фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) $\geq 45\%$ после достижения максимального терапевтического эффекта от терапии нифедипином, нитратами и аспирином существенно снижает выраженность симптомов стенокардии и СН, практически уходит стенокардия покоя, количество эпизодов снижения ST-сегмента уменьшается на 50% и резко снижается количество желудочковых экстрасистол, что сочетается с увеличением ФВ ЛЖ на 6,5% ($p < 0,01$) и сопровождается увеличением резистентности сердца к нагрузке, повышением качества жизни больных.

Десятидневный курс терапии рефрактерином в комбинации с мочегонными, ингибиторами АПФ, нитратами и аспирином, проведенный 31 больному ИБС с СН III-IV ФК по NYHA и ФВ менее 45% в большей степени, чем традиционная терапия, снижает ФК стенокардии и СН, ведет к деремоделированию и повышению насосной функции сердца, уменьшению до нормы содержания креатинина, мочевины и индекса атерогенности, существенному повышению качества жизни больных.

Полученные данные позволяют рекомендовать применение рефрактерина и энергостима в качестве препаратов выбора в отдаленные сроки после операции АКШ у больных с СН и нарушениями ритма.

Ключевые слова: аортокоронарное шунтирование, сердечная недостаточность, рефрактерин, энергостим, нарушение ритма, гемодинамика, качество жизни

Сердечная недостаточность (СН) является грозным осложнением ишемической болезни сердца (ИБС). Несмотря на совершенствование принципов терапии, в течение первого года после развития этого осложнения умирает до 15% больных, а к 5-6-му году смертность от СН достигает 67-80% [13,14].

Уменьшение объемных перегрузок (пред- и постнагрузки), а именно на этом основана современная терапия СН, при использовании традиционных средств – сердечных гликозидов, мочегонных препаратов, антагонистов кальция, β -блокаторов и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), позволила на 19% повысить выживаемость больных СН, однако, это никак не отразилось на качестве жизни больных [22].

Важное место в лечении СН в середине 80-х годов заняли вазодилататоры выбора, иАПФ, которые, воздействуя на нейрогуморальную систему, препятствуют дальнейшему развитию СН [1,21,22]. Однако ни одна из существующих методик лечения СН не предусматривает воздействие на внутриклеточные процессы, несмотря на то, что дефицит энергии в кардиомиоцитах является одним из важнейших факторов развития и прогрессирования СН [16,18,19]. Метаболические нарушения при СН настолько глубоки, что улучшение кровоснабжения (увеличение доставки кислорода и подачи субстратов [15,17,19,24]), например, после аортокоро-

нарного шунтирования (АКШ) или тромболиза [2], введение эндогенных субстратов цикла Кребса в условиях низкой активности НАД-зависимых дегидрогеназ [3,6-8,12] и нарушений в системе транспорта электронов (в связи с потерей цитохрома С) [6-8,10,12], не ведет к восстановлению достаточного уровня синтеза АТФ [2,3,6,7,19], а вызывает лишь небольшой кардиопротективный эффект, который обусловлен не столько метаболическим действием, сколько коронарорасширяющим эффектом [3]. Имеющиеся в настоящее время метаболические препараты – компоненты адениловой системы: АТФ, АМФ (фосфаден), фосфокреатин (неотон), инозин (рибоксин), эндогенные субстраты цикла Кребса – сукцинат и малат натрия, один из ферментов гликолиза – фруктозо-1,6-дифосфат, цитохром С – фермент цепи переноса электронов и некоторые другие соединения не смогли решить эту проблему [2].

Появление нового антигипоксанта прямого действия – энергостима [3,6,9], обладающего одновременно выраженной антиангинальной и антиоксидантной активностью [8,11], и созданного на его основе рефрактерина, содержащего дополнительно малые дозы сердечного гликозида и частичного бета-адренергического стимулятора [7,10], позволило активно воздействовать на функциональную активность системы энергетического обеспечения и восстанавливать гомеостаз кардиомиоцитов [4-11].

Действие энергостима на ФК стенокардии и СН у больных хронической ИБС после АКШ в отдаленном функционально-восстановительном периоде

Период лечения	Приступы стенокардии	Количество таблеток нитроглицерина	ФК стенокардии	ФК СН по NYHA	Индекс Опые ¹
Традиционная терапия	10±1	11±4	3,2±0,4	1,8±0,2	13,6±2,4
При поступлении					
Через 10 дней (контроль для энергостима)	8,5±0,5	7,5±0,5*	2,8±0,3	1,75±0,15	10,8±1,9
Лечение энергостимом	2 ± 1****#	1,5±0,5****#	2,1±0,2*#	1,35±0,15*#	8,6±1,8*#

Примечание. * - сравнение средних с показателями при поступлении, # - до и после лечения энергостимом на фоне стандартной терапии. ¹ - индекс Опые = удвоенное произведение = АД_{сист} x ЧСС, мм рт. ст. • уд/мин x 10⁻². Один знак - $p < 0,05$, два - $< 0,01$, три - $< 0,001$.

Материал и методы

Оценка эффективности лечения энергостимом и рефрактерином проведена у 58 больных ИБС (средний возраст $51,4 \pm 1,9$ года), поступивших в отделение реабилитации в сроки от 5 до 7 лет после операции АКШ и/или резекции постинфарктной аневризмы левого желудочка с проявлениями стенокардии напряжения и покоя и недостаточностью кровообращения (НК) I-III стадии по классификации Б.Д. Стражеско и В.Х. Василенко. Развитие НК у них было обусловлено как большими рубцовыми полями (результат перенесенного до- или послеоперационного инфаркта миокарда), так и возобновлением приступов стенокардии в связи с прогрессированием атеросклероза в ранее неизмененных коронарных артериях, аортокоронарных шунтах или при тромбозе последних.

Все больные были разделены на две группы. 1-ю группу составили 27 пациентов (средний возраст $49,6 \pm 1,2$ года), у которых при поступлении СН соответствовала I-II ФК по NYHA и ФВ ЛЖ $\geq 45\%$ (табл. 1), а терапия в течение первых 10 дней включала нифедипин (80 мг/сутки), моно- или динитраты (40 - 60 мг/сутки) и аспирин (125 мг/сутки), затем к терапии добавлялся энергостим, обладающий цитопротекторным, антиишемическим и антиоксидантным свойствами [4,6,8,9,11]. Энергостим в дозе 220 мг (2 флакона) вводили внутривенно капельно в 70 мл 5% глюкозы один раз в сутки в продолжение 45-60 минут в течение 10 дней.

2-ю группу составил 31 больной (средний возраст $51,2 \pm 2,2$ года) с СН III-IV ФК по NYHA и ФВ $< 45\%$, рандомизированной на две подгруппы: контрольную (15 больных), в которой лечение включало традиционную терапию СН, в том числе дигоксин (25 мг/сутки) и основную (16 больных), в которой вместо дигоксина на фоне традиционной терапии проведено лечение рефрактерином. Рефрактерин вводился внутривенно капельно в дозе 220 мг (2 флакона) в 70 мл 5% глюкозы один раз в сутки в продолжение 45-60 минут 10 дней.

По демографическим и анамнестическим данным, а также проводимой до последнего поступления в клинику амбулаторной терапии и сложности проведенной операции АКШ, а также сопутствующим болезням, больных основной (леченной рефрактерином на фоне обычной терапии) и контрольной подгрупп можно считать идентичными.

Обследование больных включало клинико-инструментальные методы: электрокардиографическое (ЭКГ), в том числе и суточное мониторирование, эхокардиографическое (ЭхоКГ), велоэргометрическое (ВЭМ), а также исследование биохимических показателей периферической крови. Оценку качества жизни больных проводили по Миннесотскому [20] и специальному опроснику психо-эмоционального состояния [23]. Обработка данных проводилась с использованием статистических программ для малых выборок, зависимых и независимых, равных и разновеликих групп. Различия в показателях оценивали по критерию *t* Стьюдента и принимали за достоверные при $p < 0,05$.

Результаты исследования

В первой части работы исследовалась эффективность включения в терапию энергостима у пациентов в отдаленные сроки после АКШ. Стандартная терапия (продолжительные нитраты, антагонисты кальция, β -блокаторы) амбулаторно и после 10-дневного курса в стационаре практически не привела к существенному снижению ФК стенокардии, ФК НК, уменьшению, судя по индексу Опые, потребности сердца в энергии, а также заметному антиаритмическому эффекту (см. табл 1).

После проведения десятидневного курса лечения энергостимом на фоне обычной терапии существенно снижается выраженность симптомов стенокардии, практически во всех случаях уходит стенокардия покоя и уменьшаются степень выраженности симптомов СН и потребность сердца в энергии (см. табл 1). Улучшение клинического состояния больных под влиянием энергостима сопровождается увеличением насосной функции сердца - ФВ левого желудочка повышается через 10 дней терапии энергостимом на $6,5\%$ ($p < 0,01$), тогда как на фоне терапии *Ca*-блокаторами в сочетании с нитратами отмечается тенденция к ее снижению (табл 2). Таким образом, энергостим снимает отрицательное инотропное действие *Ca*-блокаторов и послеоперационного стресса на сократительную активность миокарда. Возможно, что применение одного только энергостима, в случае нормальных цифр АД, или, в еще большей степени, при склонности к гипотонии, будет давать еще более выраженное улучшение насосной функции сердца. В результате включения в терапию энерго-

Действие энергостима на системное давление, ЧСС, выраженность ишемии, нарушения ритма и сократительную функцию сердца

Группа	АД сист/ АД диаст	ЧСС, уд/мин	ФВ,%	ΔФВ,%	Макс.депрес- сия ST/ количество эпизодов ишемии	Экстрасистолия желудочковая
Традиционная терапия при поступлении	155 ± 11/ 90 ± 6	88 ± 4	53,0±2,8	–	2,1 ± 0,2/ 25 ± 4	435± 45
После лечения (контроль для энергостима)	135± 10/ 85 ± 5	80 ± 6	50,5±1,3	-2,5±0,7	1,9 ± 0,2/ 21 ± 5	396 ± 65
Лечение энергостимом	120±10**/ 80 ± 6*	72±4*	59,5±1,5*#	6,5±1,5##	1,0 ± 0,2/ 4,5± 2,5***###	80± 10***###

Примечание: обозначения те же, что и в табл. 1.

стима, в отличие от обычной терапии, происходит достоверное снижение удвоенного произведения – индекса потребления кислорода миокардом.

Антиишемическое и антиаритмическое действие энергостима документируется данными холтеровского мониторирования (см. табл 2). Под воздействием курса обычной терапии степень снижения ST-сегмента и количество регистрируемых эпизодов ишемии, как и частота и выраженность эктопических желудочковых и предсердных нарушений ритма за сутки, не изменяется, тогда как под влиянием энергостима на фоне этой же терапии наблюдается уменьшение количества эпизодов снижения ST- сегмента на 50%, количество эпизодов ишемии уменьшается в 5 раз и резко снижается количество желудочковых экстрасистол. Эти данные, так же, как и результаты ЭКГ-исследований, констатируют наличие у энергостима не только антиишемической активности, но и выраженного антиаритмического действия, в основе которого лежит устранение очагов гипоксии, это сопровождается увеличением резистентности

сердца к нагрузке.

Тщательный анализ качества жизни на основе Миннесотского опросника, адаптированного для больных с ХСН, а также с помощью расширенного опросника, включающего изучение полного психоэмоционального статуса больного, показал, что энергостим оказывает выраженное положительное действие на качество жизни больных, улучшает сон больного, его общее психологическое самочувствие и контроль поведения и эмоций, чего не отмечается в случае стандартной терапии. Улучшение качества жизни больных, по-видимому, связано не только с улучшением сердечной деятельности, но и нормализацией, под влиянием энергостима, энергетического метаболизма мозга [9]. Это позволяет считать, что энергостим может стать препаратом выбора в реабилитации больных с ИБС после АКШ.

Применение рефрактерина на фоне стандартной терапии (дигоксин + мочегонные +ингибиторы АПФ +нитраты +аспирин) больных с ИБС в отдаленные сроки после операции АКШ, течение болезни у которых осложнилось развитием выраженной ХСН, оказывает значительно

Действие рефрактерина на системное артериальное давление, ЧСС, ФК стенокардии и ХСН, а также показатели центральной гемодинамики

Показатель	Контрольная группа (n=15)		Основная группа (n=16)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
АД _{сист.} , мм рт ст	140 ± 7	130 ± 7	145 ± 15	120 ± 10
АД _{диаст.} , мм рт ст	88 ± 7	82 ± 7	85 ± 8	75 ± 8
АД _{ср.} , мм рт ст	105 ± 7	98 ± 7	105 ± 8	90 ± 6
ЧСС, уд/мин	80 ± 5	70 ± 4*	84 ± 5	72 ± 5*
ФК стенокардии	3,5 ± 0,3	2,7 ± 0,3*	3,45 ± 0,15	2,3 ± 0,2*#
ФК СН	2,2 ± 0,2	2,1 ± 0,2	2,3 ± 0,2	1,6 ± 0,2*#
Удвоенное произведение, мм рт ст x уд/мин x 10 ⁻²	11,2± 0,8	9,1± 0,9*	12,2± 0,7	8,6± 0,5**
КДО, мл	200 ± 23	168 ± 16*	193 ± 18	141 ± 11*
КСО, мл	102 ± 9	83 ± 8	100 ± 9	74 ± 11*
ФВ, %	43 ± 4	44 ± 3	43,8 ± 2,3	49,9 ± 1,8*#

Примечание: обозначения те же, что и в таблице 1

Действие рефрактерина на биохимические показатели крови при ХСН, обусловленной ИБС

Показатель	Контрольная группа		Основная группа	
К, ммоль/л	4,8 ± 0,4	4,5 ± 0,3	5,2 ± 0,6	4,6 ± 0,5
Na, ммоль/л	152 ± 13	145 ± 21	148 ± 13	142 ± 10
Холестерин, мг/мл	265 ± 30	243 ± 34	272 ± 33	230 ± 25
Триглицериды, мг/мл	170 ± 29	182 ± 20	160 ± 28	140 ± 22
Холестерин ЛПВП	46 ± 9	44 ± 13	38 ± 13	51 ± 8
Холестерин ЛПНП	180 ± 43	174 ± 35	178 ± 23	165 ± 26
Индекс атерогенности	4,76 ± 0,28	4,52 ± 0,23	6,16 ± 0,33*	3,5 ± 0,5***
Мочевина, ммоль/л	11,7 ± 1,3	13,0 ± 1,6*	13,0 ± 1,7	9,0 ± 1,3***
Креатинин, мкмоль/л	139 ± 3	142 ± 2*	130 ± 9	98 ± 9***
АЛТ, Ед/л	47 ± 3	18,1 ± 2,3**	38,5 ± 3*	23 ± 3*#
АСТ, Ед/л	25 ± 6	18 ± 5	20 ± 6	16 ± 4*

Примечание: обозначения те же, что и в таблице 3

более выраженный положительный эффект, чем одна только традиционная терапия (табл. 3). Под воздействием рефрактерина в большей степени снижается ФК стенокардии и ХСН, происходит деремоделирование сердца и повышается насосная функция сердца (табл. 3). И это несмотря на то, что по выраженности симптомов ХСН и тяжести стенокардии, а также тяжести поражения сердца, подгруппа, леченная рефрактерином, была более тяжелая, чем контрольная.

Особый интерес представляет то, что включение в терапию больных рефрактерина ведет к улучшению биохимических показателей крови. В частности, содержание креатинина и мочевины уменьшается до нормы и отмечаются положительные тенденции в содержании общего холестерина, триглицеридов и снижается индекс атерогенности (табл. 4).

Полученные данные позволяют рекомендовать применение рефрактерина в качестве препарата выбора в отдаленные сроки после операции АКШ у больных с ХСН и

нарушениями ритма (преимущественно наджелудочковая и желудочковая экстрасистолии).

ВЫВОДЫ

1. Энергостим-эффективное средство в лечении больных ИБС, обладающий прямым антиишемическим и антигипоксическим действием.

2. Энергостим в отдаленном восстановительном периоде реабилитации на фоне стандартной терапии (нитраты + антагонисты кальция + β-блокаторы + аспирин) улучшает насосную функцию сердца и региональную сократительную активность миокарда, возможно, путем активации (восстановления функции) участков гибернирующего миокарда.

3. Рефрактерин у больных с ИБС в отдаленные сроки после операции АКШ, течение болезни у которых осложнилось развитием ХСН и нарушениями ритма, позволяет достаточно быстро и существенно снизить ФК СН и ФК стенокардии, а также уровень градации экстрасистолии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агеев Ф.Т., Константинова Е.В., Овчинников А.Г. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – краеугольный камень лечения сердечной недостаточности. Русский мед. ж. - 1999. - №2. – С. 70-75.
2. Бокерия Л.А., Лобачева Г.В., Виничкин А.В., и соавт. Противоишемическая защита головного мозга и миокарда после радикальной коррекции врожденных пороков сердца синего типа в условиях искусственного кровообращения и гипотермии с использованием ингибиторов свободнорадикальных процессов // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2000. №1. С.42-46.
3. Гапура В.В. Фармакологическая коррекция энергетического обмена ишемизированного миокарда // М. - 1993. – С.255.
4. Джанашия П.Х., Владыцкая О.В, Богданова Е.Я., и соавт. Применение рефрактерина в лечении хронической сердечной недостаточности // Рос. кардиол. журнал. 1999. №2. С.48-50.
5. Джанашия П.Х., Проценко Е.А., Сороколетов С.М., и соавт. Энергостим в лечении хронических форм ишемической болезни сердца // Рос. кардиол. журнал. 1998. №5. С.14-19.
6. Карсанов Н.В., Кипшидзе Н.Н., Селихова Е.В., Гучуа Э.И. Антигипоксическое средство // Патент РФ № 2035907. Бюллетень изобретений и открытий. № 15. 1995.
7. Карсанов Н.В., Кипшидзе Н.Н., Сукоян Г.В., и соавт. Кардиотропное средство // Патент РФ № 2035908. Бюллетень изобретений и открытий. № 15. 1995.
8. Карсанов Н.В. Чикобава Е.А., Варазанашвили Н.А., и соавт. Антиоксидантные свойства энергостима при остром инфаркте миокарда и окклюзии коронарной артерии // VII Рос. нац. конгресс "Человек и лекарство" Москва. 2000. С.407.
9. Лукьянова Л.Д., Дудченко А.М., Романова В.Е., и соавт. Энергезирующие эффекты энергостима // Бюлл. экспер. биол. мед. 1997. №6. С.659-662.
10. Палеев Н.Р, Санина Н.П., Палеев Ф.Н. и соавт. Новые возможности лечения сердечной недостаточности при некоронарогенных заболеваниях миокарда // Российский мед. ж. 1998. №4. С.48-50.
11. Сукоян Г.В., Чикобава Е.А., Варазанашвили Н.А., и со-

- авт. Коррекция энергостимом нарушений в системе энергообеспечения эритроцитов при остром инфаркте миокарда и окклюзии коронарной артерии // VII Рос. нац. конгресс "Человек и лекарство" Москва. 2000. С.434.
12. Фетисова Т.В., Фролькис Р.А. Биохимия инфаркта миокарда // Киев. "Наукова думка". - 1976. - С. 167.
 13. Colucci WS. Heart failure. *Circulation*. 1997; 95: 1396-1399.
 14. Cowborn PJ., Cleland LGF., Coats AJS., Komajda M. Risk stratification in chronic heart failure // *Eur. Heart J.* 1998; 19: 696-710.
 15. DiCarli MF., Davidson M., Little R. Value of metabolic imaging with positron emission tomography for evaluating prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction // *J. Am Coll Cardiol*. 1994; 73:527-533.
 16. Ferrari R. Left ventricular dysfunction after myocardial infarction: stunning, hibernation and remodeling // *Medicografia*. 1996; 18, №1: 58-62.
 17. Grandin C., Wijns W., Melin JA. Delineation of myocardial viability with positron emission tomography: incremental value of quantitative flow and metabolic assessment for identification of reversible dysfunction after coronary artery revascularization // *J. Nuclear Med*. 1995; 3: 1543-1552.
 18. Hearse DJ. Ischemia, reperfusion and determinants of tissue injury // *Cardiovasc Drugs Ther.* 1991; 4: 767-776.
 19. Opie LH. New options in the management of myocardial ischemia: rationale for therapeutic intervention // *Medicografia*. 1996; 18: 3-9.
 20. Rector TS, Kubo SH, Cohn JN: Patients self-assessment of their congestive heart failure // *Heart Failure*. 1987; 3: 198-209.
 21. Packer M. Neurohormonal interactions and adaptations in congestive heart failure // *Circulation*. 1988; 77: 721-730.
 22. The SOLVD Investigators. Effects of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure // *New Engl. J. Med.* 1991; 325:293-302.
 23. Testa MA, Anderson RB, Nackley BA, Hollenberg N. Quality of life and antihypertensive therapy in men // *New Engl J Med*. 1993; 328: 907-913
 24. Vanoverschelde JLL., Gerber B., Pasquet A., Melin JA. Nuclear imaging for prediction of reversible left ventricular ischemic dysfunction after coronary revascularization: current status and future directions // *Medicografia*. 1996; 18: 35-41.

Abstract

We performed a comparative evaluation of effectiveness of Energostim and refracterin in 58 coronary patients following 5 to 7 years after CABG and/or resection of post-MI LV aneurysm in which angina at effort or rest had recurred, heart failure NYHA I-IV had developed, with atherosclerosis progressing.

A 10-days course of Energostim in patients with NYHA I-II and LV EF of 45% (once the maximal effect of nifedipine, nitrates and aspirin has been reached) clearly decreases angina and heart failure severity, almost eliminates angina at rest, decreases by 50% the incidence of ST depression and results in a marked decrease of ventricular extrasystoles, accompanied by LV EF increased by 6.5% ($p < 0.01$) and increased heart resistance to stress and improved life quality.

A 10-days course of Refracterin combined with diuretics, ACE inhibitors, nitrates and aspirin, performed in 31 coronary patients with NYHA III-IV and EF < 45%, decreases the functional class of angina to a greater extent than traditional treatment, promotes deremodeling and increases pump function, decreases creatinine and urea levels, as well as atherogenity index, markedly improves life quality.

We therefore recommend Refracterin and Energostim as drugs of choice in the remote follow-up after CABG in patients with heart failure and arrhythmias.

Keywords: CABG, heart failure, Refracterin, Energostim, arrhythmias, hemodynamics, life quality

Поступила 12.10.2000 г.