

УДК 616.132.2-036.11-06:616.127-005.8-089.884

DOI: 10.22141/2224-0586.16.2.2020.203146

Фуркало О.С.^{1,2}, Лоскутов О.А.^{1,2}, Дзюба Д.О.¹, Максаков А.О.¹, Хохлов А.В.¹, Тодуров Б.М.¹¹ Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна² ДУ «Інститут серця МОЗ України», м. Київ, Україна

Кардіопротективний ефект нітрогліцерину при невідкладній черезшкірній ендovasкулярній реваскуляризації міокарда в пацієнтів похилого віку з гострим коронарним синдромом

Резюме. *Актуальність.* У 2018 році в США ішемічна хвороба серця була причиною летальних випадків у 43,8 % хворих і посіла лідируюче місце у структурі смертності від патології серцево-судинної системи. Золотим стандартом невідкладної допомоги при гострому коронарному синдромі (ГКС) вважається ендovasкулярна реваскуляризація коронарних артерій. Суттєвим ускладненням навіть технічно коректної процедури може стати ішемічно-реперфузійне ураження міокарда. Однією з груп препаратів, що застосовуються з метою кардіопротекції, є нітрати, найпоширеніший з яких — нітрогліцерин. Не має одностайної думки щодо доцільності та ефективності використання цього препарату з метою кардіопротекції через його переважний вплив на венозне судинне русло та розвиток толерантності при тривалому введенні.

Мета: дослідити ефективність кардіопротективного ефекту нітрогліцерину у хворих похилого віку з ГКС під час ендovasкулярної реваскуляризації міокарда. **Матеріали та методи.** Було обстежено 60 пацієнтів віком від 60 років (середній вік — $67,05 \pm 5,19$ року) з діагнозом «гострий коронарний синдром», що підлягали невідкладній ендovasкулярній реваскуляризації міокарда у Державній установі «Інститут серця МОЗ України» у період із 05.11.2018 р. по 11.02.2019 р. Усі пацієнти були розподілені на дві групи: 30 пацієнтів віднесено до групи I, 30 — до групи II. Усім пацієнтам групи I вводили болюсно 200 мг нітрогліцерину в інфарктзалежну артерію перед реканалізацією; пацієнти групи II отримували стандартну медикаментозну терапію. В обох групах оцінювали частоту розвитку феноменів по- та slow-reflow, гемодинамічні зміни після та під час реперфузії, регресію сегмента ST у динаміці, частоту порушень ритму та суттєві інтрагоспітальні ускладнення. **Результати.** У пацієнтів віком від 60 років із ГКС, яким інтракоронарно вводився нітрогліцерин (ГрI), порівняно з контрольною групою (ГрII) відзначалась суттєво (в 2,5 раза) менша частота розвитку феномена по-reflow (6,7 та 16,7 % відповідно в ГрI та ГрII, $p < 0,05$) та вдвічі нижча частота випадків реперфузійної брадикардії з гіпотензією (10 % у ГрI проти 20 % в ГрII, $p < 0,05$). У післяопераційному періоді спостерігалась суттєва різниця (в 4 рази) в частоті загрудинного болю (6,7 % в ГрI проти 26,7 % в ГрII, $p < 0,05$) та частоті (2,5 раза) порушень серцевого ритму (13,3 та 33,3 % у першій та другій групах відповідно, $p < 0,05$). Вірогідною також була різниця у величині регресії сегмента ST у першу годину після втручання (на 67,5 % в ГрI проти 53,8 % в ГрII, $p = 0,159$). Натомість різниця між величинами регресії сегмента ST у перші 24 години виявилась невірогідною ($p = 0,68$) та становила 78,9 та 76,5 % відповідно в першій і другій групах. Статистично незначущою була також різниця в частоті феномена slow-reflow та тяжких післяопераційних ускладнень. **Висновки.** Внутрішньокоронарне введення нітрогліцерину у дозі 200 мг під час проведення реканалізації інфарктзалежної судини сприяло зниженню частоти гемодинамічних проявів реперфузійного синдрому та зменшенню частоти виникнення феномена по-reflow.

Ключові слова: гострий коронарний синдром; черезшкірна ендovasкулярна коронарна реваскуляризація; феномен по-reflow

© «Медицина невідкладних станів» / «Медицина неотложных состояний» / «Emergency Medicine» («Medicina неотложных состояний»), 2020

© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2020

Для кореспонденції: Лоскутов Олег Анатолійович, кафедра анестезіології та інтенсивної терапії, Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна; e-mail: doclosk@gmail.com

For correspondence: O. Loskutov, Department of anesthesiology and intensive care, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: doclosk@gmail.com

Вступ

Однією з головних причин смертності в усьому світі є серцево-судинні захворювання, у структурі яких ішемічна хвороба серця (ІХС) посіла лідируючі позиції та стала найбільшою загрозою для здоров'я населення. Так, у країнах з високим рівнем доходу від ІХС щороку помирає до 1 млн 420 тисяч осіб [1], а витрати на лікування цього захворювання тільки в США становлять 165,4 млн доларів [2].

У 2018 році в США ішемічна хвороба серця була причиною летальних випадків у 43,8 % хворих, які померли від патології серцево-судинної системи [3]. За оцінками Американської кардіологічної асоціації, в США у 17,6 млн осіб діагностовано ІХС, з них 0,2 млн мають стабільну стенокардію напруження, а 8,5 млн перенесли гострий інфаркт міокарда (ГІМ) [4].

Одним із суттєвих факторів ризику виникнення ГІМ є вік. Близько 80 % випадків цього невідкладного стану зустрічається в осіб віком понад 60 років [5]. Окрім того, у низці досліджень відзначено, що в літніх пацієнтів проміжок між виникненням симптомів і початком коронарної ревазуляризації довший, ніж у хворих віком до 60 років [6, 7].

Рівень захворюваності населення України на хвороби системи кровообігу також свідчить про поширеність цієї патології, смертність від якої становить близько 65,8 % та є несприятливим показником стану популяційного здоров'я, при цьому питома вага ІХС у середньому дорівнює 71,1 % [8]. Лікування таких хворих передбачає своєчасну діагностику та проведення ревазуляризації міокарда (стенування, аортокоронарне шунтування (АКШ)) з подальшою раціональною медикаментозною терапією.

Сьогодні загально визнаним є факт, що стентування та ангіопластика коронарних артерій (КА) є ефективними методами лікування ІХС, які здебільшого дозволяють досягти адекватного відновлення кровотоку у вінцевих судинах, що уражені стенозуючим атеросклерозом. При цьому черезшкірні коронарні втручання здатні забезпечити адекватну ревазуляризацію міокарда [9] і значною мірою зменшити потребу в АКШ [10], а у деяких пацієнтів можуть бути повноцінною альтернативою хірургічному втручанню.

Однак добре відомо, що досить часто причиною погіршення прогнозу лікування та виникнення інтраопераційних ускладнень під час невідкладної ендovasкулярної ревазуляризації міокарда є реперфузійне ушкодження міокарда [11]. А згідно з дослідженням М. Liu, P. Zhang et al., вік позитивно корелює зі ступенем реперфузійного некрозу й апоптозу кардіоміоцитів як у людей, так і в щурів [12].

Останніми роками ведеться активне дослідження явища ішемічно-реперфузійного ушкодження міокарда та вивчення оптимальних підходів до його терапії та профілактики [13]. Одним із методів фармакологічної профілактики цього ускладнення є введення нітратів перед реканалізацією інфарктзалежної судини до виникнення реперфузійних змін [13, 14].

У дослідженнях Т. Gogi та співавт., які оцінювали ендотеліалезну дилатацію артерій (ЕДА), продемонстровано, що введення нітрогліцерину зменшує ішемічно-реперфузійне ураження судинного ендотелію [14]. Автори праці оцінювали ступінь порушення ЕДА під час послідовних циклів ішемії-реперфузії променевої артерії (ЕДА після реперфузії $1,3 \pm 0,8$ % у групі плацебо, $5,3 \pm 0,9$ % — у групі нітрогліцерину; $p < 0,01$) [14].

Інше дослідження, що було проведено Н. Yui та співавт., порівнювало кардіопротективні ефекти верапамілу, нікардипіну та нітрогліцерину з групою плацебо. Згідно з отриманими даними, зона інфарктного ураження лівого шлуночка в групі хворих, які приймали нітрогліцерин, становила $45,1 \pm 3,6$ %, тоді як у контрольній групі — $62,1 \pm 3,1$ % ($p < 0,05$). Частота ішемічних аритмій була на рівні 33,3 % у групі плацебо та лише 14,3 % у групі хворих, яким вводили нітрогліцерин [15].

У рандомізованому дослідженні NACIAM (Rasupathy S. та співавт.) відзначається, що інфузія N-ацетилцистеїну на тлі низьких доз нітрогліцерину протягом 48 годин призводила до зменшення зони гострого інфаркту на 30 %, а через три місяці після операції — до 50 % [16].

Однак дослідження, проведене L. Sun та співавт. на тваринних моделях, засвідчило, що тривала (16 годин до ішемії-реперфузії) терапія нітрогліцерином у щурів призводила до збільшення розміру зони інфаркту майже вдвічі [17]. У роботі М. Lisi та співавт. було проведено порівняльну характеристику протективного ефекту нітрогліцерину і пентаеритритилу тетранітрату (ПЕТ). Відповідно до результатів, величина ЕДА в групі хворих з нітрогліцерином до реперфузії становила $7,7 \pm 2,4$, після неї — $4,3 \pm 3,0$ % ($p < 0,01$), тоді як для ПЕТ цей показник був $7,9 \pm 1,7$ % до реперфузії та $6,4 \pm 5,3$ % після неї ($p < 0,05$) [18]. Отже, згідно з даними авторів цієї праці, ПЕТ виявився більш ефективним у запобіганні наслідкам реперфузійного ушкодження міокарда. Окрім того, цей препарат на відміну від нітрогліцерину не потребує додаткового метаболізму судинною стінкою для вивільнення оксиду азоту. [18].

Зважаючи на протиріччя, що прослідковуються в наведених дослідженнях, метою цієї роботи стало вивчення ефективності кардіопротективного ефекту нітрогліцерину у хворих похилого віку з гострим коронарним синдромом під час проведення черезшкірної ендovasкулярної ревазуляризації міокарда.

Матеріали та методи

У перед-, інтра- та післяопераційному періоді нами було обстежено 60 пацієнтів, госпіталізованих для проведення екстреного рентгенендоваскулярного стентування вінцевих артерій у ДУ «Інститут серця МОЗ України» у період з 05.11.2018 р. по 11.02.2019 р. із діагнозом «гострий коронарний синдром» (ГКС).

Середній вік обстежених становив $67,05 \pm 5,19$ року (60–82 роки). Середня маса тіла — $83,98 \pm 14,78$ кг (55–115 кг) (табл. 1).

Період від початку симптомів розвитку ГКС до госпіталізації становив $115,4 \pm 37,4$ хв. Усі пацієнти були обстежені відповідно до стандартних протоколів, що є для даної категорії хворих. Процедура рентгеноваскулярного стентування виконувалася згідно із загальноприйнятими методиками. Трансрадіальний доступ був застосований у 98,3 % випадків, трансфеморальний — у 1,7 % пацієнтів. Гемодинамічно значущим вважалось звуження просвіту вінцевої артерії понад 50 %.

У 30 (50 %) обстежених проведена предилатація в зоні звуження артерій. Усім 60 пацієнтам здійснено стентування КА з одномоментною імплантацією стентів. Кількість імплантованих стентів у середньому дорівнювала $1,450 \pm 0,832$ на одного пацієнта.

Стандартна терапія, що проводилася під час виконання ангіопластики, включала нітрати, клопідогрел та гепарин. Технічні аспекти процедури, вибір стента та балона, тривалість інфляції та тиску визначалися кожним оператором індивідуально. Усі пацієнти отримували планову передопераційну премедикацію (1 мл фентанілу та 1 мл діазепаму внутрішньовенно). Окрім того, з моменту госпіталізації у лікарню всім обстеженим проводилася інфузія нітрогліцерину у дозі $1,5 \pm 0,3$ мкг/кг/хв та гепарину 12,5 од/кг/год. Перед початком рентгеноваскулярної процедури всі пацієнти отримували 300 мг аспірину та 100 од/кг гепарину, який вводився безпосередньо перед стентуванням.

Таблиця 1. Характеристика обстежених пацієнтів (n = 60)

Загальна характеристика		n	%
Вік (роки)		$67,05 \pm 5,19$	
Середня маса тіла (кг)		$83,98 \pm 14,78$	
ІМТ (кг/м ²)		$28,88 \pm 4,47$	
Чоловіки		43	71,7
Жінки		17	28,3
Цукровий діабет 2-го типу		10	33,3
Курці		22	36,6
Артеріальна гіпертензія		46	76,6
ГІМ в анамнезі		7	11,7
Інсульт в анамнезі		2	6,7
Ниркова недостатність (вихідні показники кліренсу креатиніну < 90 мл/хв)		1	1,7
СН за Killip	I	5	8,3
	II	55	91,7
	III	–	–
	IV	–	–
АТсер. (мм рт.ст.)		$81,3 \pm 13,2$	
ФВЛШ (%)		$50,47 \pm 6,32$	
Медикаментозна терапія до госпіталізації	аспірин	57	95
	клопідогрел	29	48,3
	варфарин	2	3,3
	тикагрелор	14	23,3
	еноксапарин	10	16,7
	фондапаринукс	6	10
	нефракціонований гепарин	18	30
	прасугрел	7	11,7
	інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту	18	30
	антагоністи рецепторів ангіотензину II	6	10
	β-блокатори	54	90
	антагоністи глікопротеїнів IIb–IIIa	–	–

Примітки: ІМТ — індекс маси тіла; ГІМ — гострий інфаркт міокарда; СН — серцева недостатність; АТсер. — середній артеріальний тиск; ФВЛШ — фракція викиду лівого шлуночка.

Пацієнтів було розподілено на дві групи — I (до-слідна) група, до неї ввійшли 30 хворих, яким перед реканалізацією коронарних артерій в інфарктзалежну артерію вводилось 200 мг нітрогліцерину. До II (контрольної) групи ввійшли 30 хворих, які отримували стандартну терапію, прийняту в ДУ «Інститут серця МОЗ України» (аспірин, клопідогрел).

Досліджувані групи не мали статистично значущої різниці за антропометричними показниками та віком ($p > 0,05$). Характеристику обстежених пацієнтів наведено в табл. 2.

Аналіз інфарктзалежних артерій у групах, що вивчались, такий: у групі I інфарктзалежними артеріями були: передня міжшлуночкова гілка лівої коронарної артерії (ПМШГ ЛКА) у 17 (56,7 %) хворих, огинаюча гілка лівої коронарної артерії (ОГ ЛКА) у 5 (16,7 %) хворих та права коронарна артерія (ПКА) у 8 (26,7 %) хворих; у групі II інфарктзалежними артеріями були: ПМШГ ЛКА у 13 (43,3 %) хворих, ОГ ЛКА — у 7 (23,3 %) хворих та ПКА — у 10 (33,3 %) хворих. Статистичної різниці між групами за цими показниками виявлено не було ($p > 0,05$).

Розподіл хворих за кількістю імплантованих стентів: у групі I: один стент було імплантовано 23 (76,7 %) хворим, два стенти — 4 (13,3 %), три стенти — одному (3,3 %) та чотири стенти — 2 (6,7 %) пацієнтам; у групі II: один стент було імплантовано 20 (66,7 %) хворим, два стенти — 6 (20 %) хворим, три стенти — 3 (10 %) хворим, чотири стенти імплантовано лише одному (3,3 %) пацієнту.

Отже, 30 хворим з групи I було імплантовано всього 42 стенти, 1,4 на одного хворого. Сумарна кількість стентів, імплантованих 30 хворим групи II, становила 45 стентів або 1,5 на хворого. Різниця між групами невірогідна ($p = 0,584$).

Під час роботи було проведено оцінку наявності феномена no- та slow-reflow, для якої було використано шкалу TIMI flow grade, де 0-й рівень після реканалізації та стентування відповідав феномену no-reflow, рівні 1 та 2 — феномену slow-reflow, а рівень 3 — нормальній перфузії судини [19].

Упродовж інтрагоспітального періоду оцінювались показники гемодинаміки (ЧСС та АТ), наявність та частота порушень ритму після реперфузії, ступінь дилатації інфарктзалежної судини, динаміка регресії сегмента ST (лише для пацієнтів з елевацією сегмента) та інші значущі інтрагоспітальні ускладнення (біль, кровотечі, оліго- та анурія, серцева та дихальна недостатність тощо).

Для статистичної оцінки значущості різниці кількісних показників у досліджуваних групах було використано T-критерій Стьюдента в разі нормального розподілення показників і U-критерій Манна — Уїтні та критерій Краскела — Уолліса для показників, що не були нормально розподілені. Значимість різниці між номінальними даними оцінювалася за допомогою χ^2 -квдрата Пірсона та точного тесту Фішера. Для розв'язання завдань дослідження застосовувався пакет прикладних програм Microsoft Word, Microsoft Excel та Statistica 10.

Результати

Одним із факторів кардіопротективного впливу нітрогліцерину є його дилатуючий вплив на коронарне русло [20]. Під час роботи нами було оцінено ступінь дилатації КА у відсотках до початкового діаметра та отримано середнє значення дилатації для окремих коронарних судин. Оскільки розподілення значень не було близьким до нормального, то для характеристики були використані медіана та міжквартильний розмах.

Таблиця 2. Характеристика обстежених груп пацієнтів

Характеристика	Група I (n = 30)	Група II (n = 30)	P
Середній вік (років)	67,50 ± 5,33	66,60 ± 5,10	0,506
Чоловіки	19 (63,3 %)	24 (80 %)	0,126
Жінки	11 (36,7 %)	6 (20 %)	0,126
ІМТ (кг/м ²)	28,77 ± 4,70	28,99 ± 4,24	0,849
СН I за Killip	2 (6,7 %)	3 (10 %)	0,5
СН II за Killip	28	27	0,5
Артеріальна гіпертензія	25 (83,3 %)	21 (70 %)	0,18
Цукровий діабет	4 (13,3 %)	6 (20 %)	0,365
Передопераційні порушення ритму	4 (13,3 %)	8 (26,7 %)	0,167
Мітральна недостатність	4 (13,3 %)	6 (20 %)	0,365
Трикуспідальна недостатність	1 (3,3 %)	4 (13,3 %)	0,176
АКШ в анамнезі	—	1 (3,3 %)	—
ГІМ в анамнезі	5 (16,7 %)	2 (6,7 %)	0,212
ГПМК в анамнезі	—	2 (6,7 %)	—

Примітки: ІМТ — індекс маси тіла; СН — серцева недостатність; АКШ — аортокоронарне шунтування; ГІМ — гострий інфаркт міокарда; ГПМК — гостре порушення мозкового кровообігу.

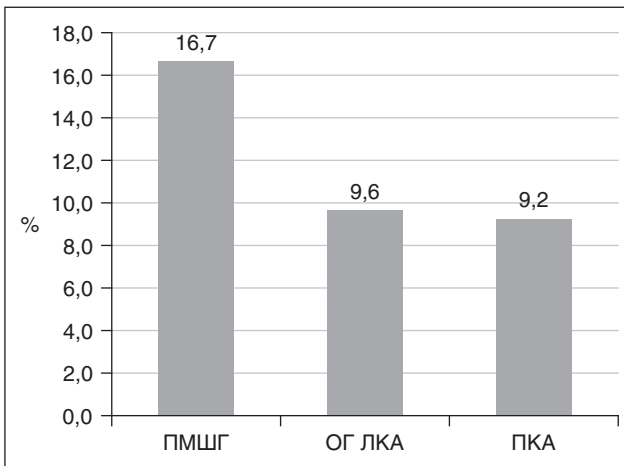


Рисунок 1. Середні величини дилатації основних інфарктзалежних коронарних артерій у групах дослідження під час проведення черезшкірної рентгендоваскулярної дилатації; ПМШГ — передня міжшлуночкова гілка лівої коронарної артерії; ОГЛ КА — огинаюча гілка лівої коронарної артерії; ПКА — права коронарна артерія

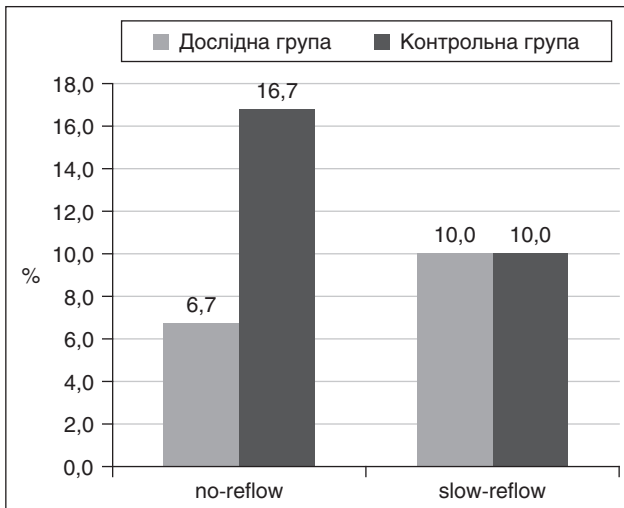


Рисунок 2. Частота реєстрації феномена по-та slow-reflow у досліджуваних групах

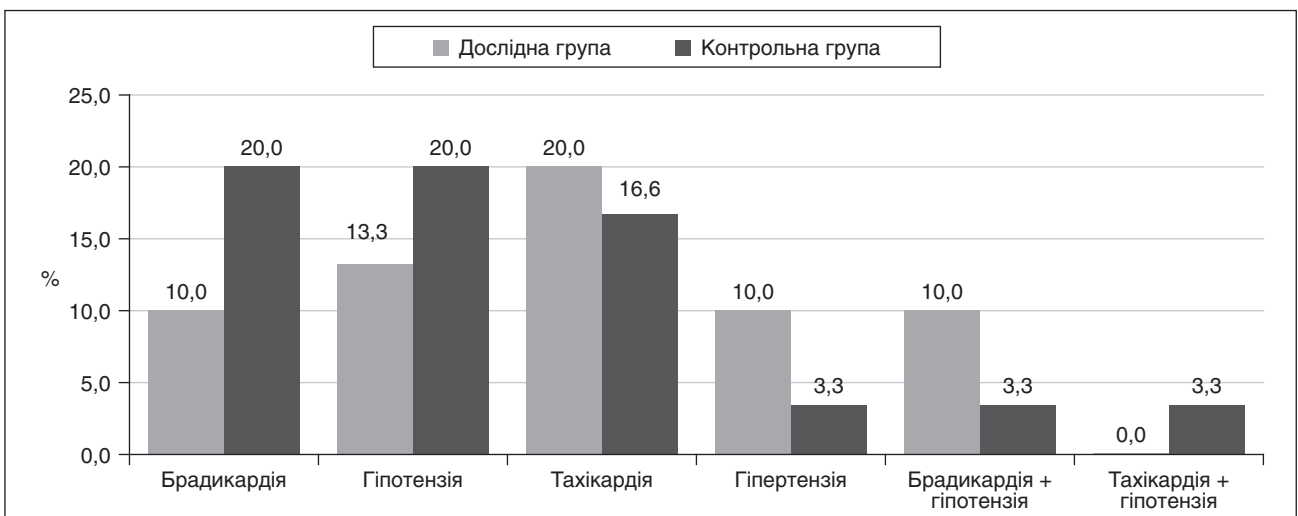


Рисунок 3. Гемодинамічні зміни у досліджуваних групах

Середня величина дилатації КА для всіх обстежених пацієнтів становила 11,83 %, зокрема для ПМШГ ЛКА в групі I — $16,7 \pm 14,0$ %, ОГ ЛКА — $9,6 \pm 8,1$ %, ПКА — $9,2 \pm 4,0$ % (за винятком одного випадку, де дилатація ПКА становила 200 % від початкового діаметра). Різниця між інфарктзалежними судинами не виявилася статистично значущою ($p = 0,4352$). Отримані результати наведено на рис. 1.

У дослідній групі (I) no-reflow мали 6,7 % пацієнтів, slow-reflow був зафіксований у 10 % випадків. У контрольній групі (II) феномен no-reflow був зареєстрований у 16,7 % пацієнтів та slow-reflow — у 10 % пацієнтів (рис. 2).

Отже, частота феномена slow-reflow не відрізнялася в обох групах, проте кількість пацієнтів із феноменом no-reflow у дослідній групі (I) виявилася у 2,5 раза меншою, ніж у контрольній групі (II).

Важливими компонентами реперфузійного синдрому є гемодинамічні зміни безпосередньо після реканалізації закритої судини. Найнебезпечнішою є виражена гіпотензія, що супроводжується брадикардією після реканалізації ПКА (рефлекс Бецольда — Яриша). У нашому дослідженні також мали місце варіанти поєднання гіпотензії (зниження АТсер. на $24,57 \pm 5,13$ мм рт.ст.) із компенсаторною тахікардією та гіпертензії з тахікардією або без такої. Під час роботи нами було визначено частоту та характер змін ЧСС і АТ для кожного пацієнта, проведено порівняння цих змін для груп I та II.

Слід зазначити, що майже у всіх пацієнтів дослідної групи (GrI) відбувалось зменшення АТ у межах 10–15 % ($13,4 \pm 2,5$ %), що було пов'язано з болюсом нітрогліцерину. У дослідній групі відразу після реперфузії брадикардія виникла у 3 (10 %) із 30 пацієнтів, гіпотензію мали 4 (13,3 %) пацієнти, поєднання цих патологічних станів спостерігалось у трьох (10 %) випадках. В одного (3,3 %) хворого виявилось поєднання гіпотензії та тахікардії. Тахікардія (до $110,5 \pm 15,6$ уд/хв) після реканалізації виникла в 6 пацієнтів (20 %) дослідної групи, гіпертензія — в 3 (10 %) хворих. У контрольній групі брадикардію мали 6 (20 %) хворих, гіпотензія була зафіксована в 6 (20 %) осіб (рис. 3).

Отже, групи I та II суттєво не відрізнялися за частотою випадків тахікардії. Проте частота виникнення реперфузійної брадикардії була вдвічі меншою у групі I. Те саме стосується і загрозливої комбінації гіпотензії та брадикардії, частота якої у дослідній групі виявилась вдвічі меншою за контрольну групу (10 проти 20 %).

Регресія сегмента ST після реканалізації КА є суттєвим ЕКГ-показником якості відновлення кровотоку та, за даними деяких досліджень, корелює зі ступенем післяопераційного за грудинного болю та рівнем перфузії за шкалою ТІМІ (Thrombolysis In Myocardial Infarction) [21]. В нашому дослідженні у пацієнтів з елевацією цього сегмента був оцінений відсоток його регресії через 60 хвилин та 24 години після реканалізації.

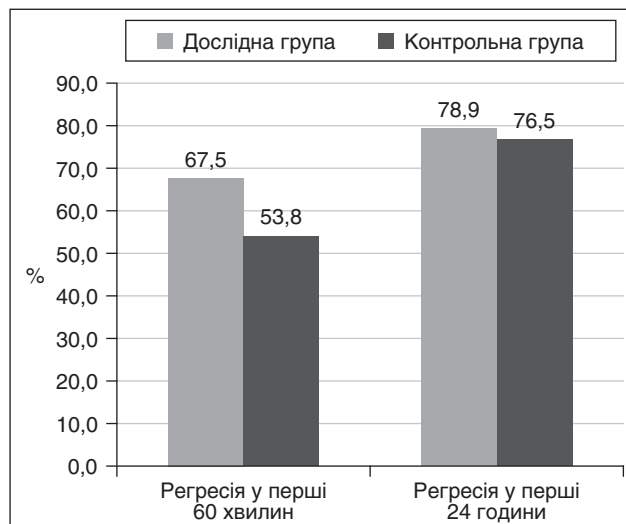
Середня величина регресії сегмента ST у перші 60 хвилин після операції у дослідній групі становила $67,5 \pm 24,1$ %, у контрольній — $53,8 \pm 18,2$ %. Через 24 години величина регресії в дослідній групі досягла $78,9 \pm 28,0$ %, а в контрольній — $76,5 \pm 15,4$ % (рис. 4).

Згідно з рис. 4, в дослідній групі у перші 60 хвилин регресія ST відбувалась швидше, ніж у контрольній. Ця різниця виявилась статистично значимою ($p = 0,0159$), однак через 24 години суттєвої різниці між групами не було ($p = 0,682$). Можна зробити висновок, що нітрогліцерин, який застосовувався у пацієнтів дослідної групи (I), призвів до підвищення швидкості реперфузії на перших етапах після реканалізації, проте протягом 24 годин показники реперфузії у групах вирівнювалися.

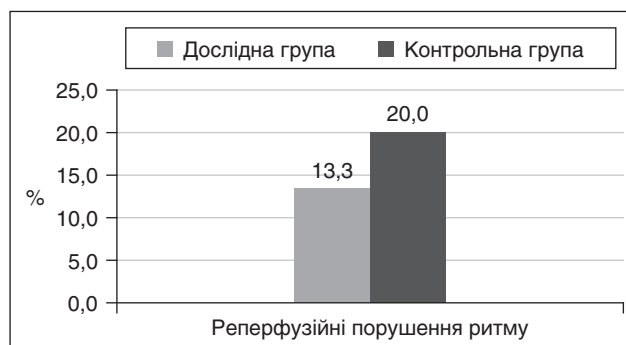
Ще однією «візитівкою» реперфузійного ураження міокарда є порушення серцевого ритму [11]. У проведеному нами дослідженні реперфузійні порушення були представлені лише епізодами шлуночкової екстрасистоїї, що, зазвичай, піддавалися протиаритмічній терапії. Частота порушень ритму в групі I становила 13,3 % (4 хворі), у групі II це ускладнення зустрічалося в 20 % випадків (6 хворих) (рис. 5).

Отже, частота реперфузійних аритмій у групі I була на 6,7 % нижчою, а кількість хворих із цим ускладненням на 33,5 % меншою, ніж у групі II.

Наступним етапом дослідження стало порівняння наявних інтрагоспітальних ускладнень у пацієнтів досліджуваних груп. Відстрочені симптоми, такі як біль за грудиною, порушення серцевого ритму, дихальна недостатність, можуть бути як індикатором реперфузійних процесів у міокарді, так і показником невдалої



Рисунки 4. Динаміка регресії сегмента ST у досліджуваних групах



Рисунки 5. Реперфузійні порушення ритму в досліджуваних групах

реканалізації. Один (3,3 %) пацієнт мав епізод гострої лівошлуночкової недостатності на тлі пароксизму фібриляції передсердь (табл. 3).

Випадок післяопераційної кровотечі був зафіксований у одного пацієнта з групи I (3,3 % випадків), з такою самою частотою (3,3 %) у ГрI зустрічалася олігурія. Групи I та II не значно різнилися за частотою поодиноких післяопераційних ускладнень (кровотеча, олігурія та гостра лівошлуночкова недостатність) та частотою респіраторної недостатності ($p = 0,447$). Однак міжгрупова різниця у частоті післяопераційного за грудинного болю виявилась статистично значущою ($p = 0,037$), як і різниця у частоті післяопераційних аритмій ($p = 0,028$).

Таблиця 3. Частота прояву основних післяопераційних ускладнень у групах дослідження

Ускладнення	Група I, n (%)	Група II, n (%)	P
Біль за грудиною	2 (6,7)	8 (26,7)	0,037
Дихальна недостатність	3 (10)	5 (16,7)	0,447
Порушення ритму	3 (13,3)	10 (33,3)	0,028
Кровотеча	1 (3,3)	–	–
Олігурія	2 (6,7)	–	–
Гостра лівошлуночкова недостатність	1 (3,3)	–	–

Обговорення

Фармакотерапія реперфузійного ураження міокарда залишається актуальним питанням і активно досліджується протягом останніх років. Використання нітрогліцерину з цією метою вважається досить суперечливим кроком, зважаючи на особливості його метаболізму та переваги інших препаратів з групи нітратів. Однак багато досліджень демонструє, що донатори NO знижують ішемію міокарда та явища реперфузії. Кардіопротективні механізми нітрогліцерину зумовлені конвертацією його в клітинах гладкої мускулатури судин в NO та релаксацією м'язів судин великих вен і коронарних артерій. Внаслідок цього він має властивість знижувати переднавантаження та підвищувати приплив крові до серця. Слід зауважити, що кардіопротективні властивості нітрогліцерину з часом знижуються через інактивацію альдегіддегідрогенази-2 — специфічного ферменту, необхідного для вивільнення оксиду азоту в просвіт судини [14, 16–18]. Результати проведеного дослідження свідчать про відносну ефективність нітрогліцерину для профілактики певних реперфузійних ускладнень, яка може бути обумовлена як його специфічним кардіопротективним впливом, так і дилатуючою дією на КА.

У нашому дослідженні в пацієнтів, які отримували нітрогліцерин у вигляді інтракоронарного болюсу, було зареєстровано в 2,5 раза меншу частоту реєстрації феномена *no-reflow* (6,7 % в групі I проти 16,7 % в групі II), вдвічі меншу частоту брадикардії та гіпотензії (10 % проти 20 % у групах I та II відповідно) та більш швидку регресію сегмента ST після інтервенційного втручання у перші 60 хвилин (53,8 % проти 67,5 % відповідно для I та II груп). На думку деяких авторів, наведені факти свідчать про позитивний кардіопротективний вплив нітрогліцерину на відновлення міокарда після черезшкірної ендovasкулярної ревааскуляризації у пацієнтів із ГКС.

На користь кардіопротективного ефекту нітрогліцерину, не пов'язаного з дилатацією артерій, свідчать наступні отримані нами дані. Частота реперфузійних аритмій виявилась меншою у дослідній групі (13,3 %) порівняно з контрольною (20 %). Частота аритмій в післяопераційному періоді була в 2,5 раза нижчою у пацієнтів, які отримали інтракоронарний болюс препарату (13,3 % проти 33,3 % для I та II груп відповідно). Частота інтрагоспітального за грудинного болю в контрольній групі в 4 рази перевищувала цей показник у дослідній групі (26,7 % проти 6,7 % для груп II та I відповідно).

Отримані результати частково перетинаються з даними дослідження Н. Юї та співавт. [15], в якому також відзначається зменшення частоти та тривалості як реперфузійних гемодинамічно значущих аритмій, так і порушень ритму у післяопераційному періоді в пацієнтів, які отримували нітрогліцерин. На нашу думку, подальші дослідження кардіопротективного ефекту нітрогліцерину є виправданими, зокрема, варто приділити увагу оцінці відстрочених наслідків цього ефекту.

Висновки

1. У пацієнтів віком понад 60 років із гострим коронарним синдромом, які отримували перед черезшкірною ендovasкулярною реканалізацією нітрогліцерин (постійну доопераційну інфузію та інтракоронарний болюс безпосередньо перед реканалізацією), середня величина дилатації коронарних судин становила $11,83 \pm 8,70$ %.

2. Порівняно з контрольною групою використання болюсу нітрогліцерину призводило до суттєвого зменшення частоти розвитку феномена *no-reflow* (6,7 % у групі I проти 16,7 % у групі II), зниження кількості випадків реперфузійної брадикардії та гіпотензії (10 % у групі I проти 20 % у групі II) та зменшення кількості реперфузійних аритмій (13,3 % у групі I проти 20 % у групі II).

3. У післяопераційному періоді в дослідній групі пацієнтів, у яких використовувався нітрогліцерин, фіксувалася менша частота за грудинного болю (6,7 % проти 26,7 % для I та II груп відповідно) та порушень ритму (13,3 % проти 30 % для груп I та II відповідно).

4. У дослідній групі пацієнтів (I) виявилася відносно швидша регресія сегмента ST у першу годину після втручання (67,5 % у групі I проти 53,8 % у групі II).

5. Частота феномена *slow-reflow*, відсоток тяжких інтрагоспітальних ускладнень та різниця у швидкості регресії сегмента ST у перші 24 години не мали статистично вірогідної різниці в досліджуваних групах.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Roger V.L., Go A.S., Lloyd-Jones D.M. et al. Heart disease and stroke statistics — 2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2012. 125(1). 2-220. doi: 10.1161/CIR.0b013e31823ac046.
2. Go A.S., Mozaffarian D., Roger V.L. et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics — 2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2013. 127(1). 143-152. doi: 10.1161/CIR.0b013e318282ab8f.
3. Benjamin E.J., Virani S.S., Callaway C.W. et al. Heart Disease and Stroke Statistics — 2018 update: A Report from the American Heart Association. *Circulation*. 2018. 137. 67-492. doi: 10.1161/CIR.0000000000000558.
4. Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S. et al. Heart disease and stroke statistics — 2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015. 131(4). 29-322. doi: 10.1161/CIR.0000000000000152.
5. Cui H., Hu Y.X., Fan L., Ye P., Yang T.S., Zhao Y.S., Li X.Y. Influence of in-hospital occurrence of organ failure on the prognosis of acute myocardial infarction in the elderly patients: an analysis of 2,535 cases. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2010. 22. 295-298.
6. Montisci R., Cacace C., Congia M. et al. ST elevation myocardial infarction in elderly and very elderly patients. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2018. 71(11). A200. doi: 10.1016/S0735-1097(18)30741-1.

7. Turk J., Fourny M., Yayed K. et al. Age-Related Differences in Reperfusion Therapy and Outcomes for ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2018. 66. 1325-1331. doi: 10.1111/jgs.15383.
8. Gandzjuk V.A. Analysis of incidence of ischemic heart disease in Ukraine. *Ukrainian Cardiology Journal.* 2014. 3. 45-52. (In Ukrainian).
9. Kawecki D., Morawiec B., Fudal M., Milejski W., Jacheć W., Nowalany-Kozielska E. Comparison of coronary artery bypass grafting with percutaneous coronary intervention for unprotected left main coronary artery disease. *Yonsei Med. J.* 2012. 53(1). 58-67. doi: 10.3349/ymj.2012.53.1.58.
10. Bangalore S., Guo Y., Samadashvili Z., Blecker S., Xu J., Hannan E.L. Everolimus eluting stents versus coronary artery bypass graft surgery for patients with diabetes mellitus and multivessel disease. *Circulation. Cardiovascular Interventions.* 2015. 8(7). e002626. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.002626.
11. Fröhlich G.M., Meier P., White S.K., Yellon D.M., Hausenloy D.J. Myocardial reperfusion injury: looking beyond primary PCI. *Eur. Heart J.* 2013. 34(23). 1714-1722. doi: 10.1093/eurheartj/ehd090.
12. Liu M., Zhang P., Chen M. et al. Aging might increase myocardial ischemia/reperfusion-induced apoptosis in humans and rats. *Age (Dordr).* 2012. 34(3). 621-632. doi: 10.1007/s11357-011-9259-8.
13. Li X., Liu M., Sun R., Zeng Y., Chen S., Zhang P. Protective approaches against myocardial ischemia reperfusion injury (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine.* 2016. 12(6). 3823-3829. doi: 10.3892/etm.2016.3877.
14. Gori T., Di Stolfo G., Sicuro S. et al. Nitroglycerin protects the endothelium from ischemia and reperfusion: human mechanistic insight. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2017. 64(2). 145-50. doi: 10.1111/j.1365-2125.2007.02864.x.
15. Yui H., Imaizumi U., Beppu H. et al. Comparative effects of verapamil, nicardipine, and nitroglycerin on myocardial ischemia/reperfusion injury. *Anesthesiol. Res. Pract.* 2011. 2011. 521084. doi: 10.1155/2011/521084.
16. Pasupathy S., Tavella R., Grover S. et al. Early Use of N-acetylcysteine with Nitrate Therapy in Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention for ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Reduces Myocardial Infarct Size (the NACIAM Trial [N-acetylcysteine in Acute Myocardial Infarction]). *Circulation.* 2017. 136(10). 894-903. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027575.
17. Sun L., Ferreira J.C., Mochly-Rosen D. ALDH2 activator inhibits increased myocardial infarction injury by nitroglycerin tolerance. *Sci. Transl. Med.* 2011. 3(107). 107-111. doi: 10.1126/scitranslmed.3002067.
18. Lisi M., Oelze M., Dragoni S. et al. Chronic protection against ischemia and reperfusion-induced endothelial dysfunction during therapy with different organic nitrates. *Clin. Res. Cardiol.* 2012. 101(6). 453-459. doi: 10.1007/s00392-012-0412-x.
19. Chesebro J.H., Knatterud G., Roberts R. et al. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial, Phase I: A comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. Clinical findings through hospital discharge. *Circulation.* 1987. 76. 142-154.
20. Abrams J. Hemodynamic effects of nitroglycerin and long-acting nitrates. *Am. Heart J.* 1985. 110(2). 216-224.
21. Wang L., Liu G., Liu J., Zheng M., Li L. Effects of no-reflow phenomenon on ventricular systolic synchrony in patients with acute anterior myocardial infarction after percutaneous coronary intervention. *Therapeutics and Clinical Risk Management.* 2016. 12. 1017-1022. doi: 10.2147/TCRM.S107808.

Отримано/Received 05.01.2020

Рецензовано/Revised 15.01.2020

Прийнято до друку/Accepted 19.01.2020 ■

Фуркало О.С.^{1,2}, Лоскутов О.А.^{1,2}, Дзюба Д.О.¹, Максаков А.О.¹, Хохлов А.В.¹, Тодуров Б.М.¹¹ Національна медичинська академія послєдипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина² ГУ «Институт сердца» МЗ Украины, г. Киев, Украина

Кардиопротекторный эффект нитроглицерина при неотложной чрескожной эндоваскулярной реваскуляризации миокарда у пациентов пожилого возраста с острым коронарным синдромом

Резюме. Актуальность. В 2018 году в США ишемическая болезнь сердца была причиной летальных исходов у 43,8 % больных и заняла лидирующее место в структуре смертности от патологии сердечно-сосудистой системы. Золотым стандартом неотложной помощи при остром коронарном синдроме (ОКС) считается эндоваскулярная реваскуляризация коронарных артерий. Существенным осложнением даже технически корректной процедуры может стать ишемически-реперфузионное поражение миокарда. Одной из групп препаратов, применяемых с целью кардиопротекции, являются нитраты, самый распространенный из которых — нитроглицерин. Не существует единодушного мнения о целесообразности и эффективности использования этого препарата с целью кардиопротекции ввиду его преимущественного влияния на венозное сосудистое русло и развитие толерантности при длительном введении. **Цель:** исследовать эффективность кардиопротекторного эффекта нитроглицерина у больных пожилого возраста с ОКС во время эндоваскулярной реваскуляризации миокарда. **Материалы и методы.** Обследованы 60 пациентов в возрасте от 60 лет (средний

возраст — 67,05 ± 5,19 года) с диагнозом «острый коронарный синдром», подлежащих неотложной эндоваскулярной реваскуляризации миокарда в Государственном учреждении «Институт сердца МЗ Украины» в период с 05.11.2018 г. по 11.02.2019 г. Все пациенты были распределены на две группы: 30 пациентов отнесены к группе GrI, 30 — к группе GrII. Всем пациентам группы I вводили болюс 200 мг нитроглицерина в инфарктзависимую артерию перед реканализацией; пациенты группы II получали стандартную медикаментозную терапию. В обеих группах оценивали частоту развития феноменов no- и slow-reflow, гемодинамические изменения после и во время реперфузии, регрессию сегмента ST в динамике, частоту нарушений ритма и существенные интрагоспитальные осложнения. **Результаты.** У пациентов старше 60 лет с ОКС, которым интракоронарно вводился нитроглицерин (GrI) по сравнению с контрольной группой (GrII) отмечалась существенно (в 2,5 раза) меньшая частота развития феномена no-reflow (6,7 и 16,7 % соответственно в GrI и GrII, p < 0,05) и вдвое ниже частота случаев реперфузионной брадикардии с артериальной гипотензией (10 % в GrI против 20 % в GrII,

$p < 0,05$). В послеоперационном периоде наблюдалась существенная разница (в 4 раза) в частоте загрудинной боли (6,7 % в GrI против 26,7 % в GrII, $p < 0,05$) и частоте (2,5 раза) нарушений сердечного ритма (13,3 и 33,3 % в первой и второй группах соответственно, $p < 0,05$). Достоверной также была разница в величине регрессии сегмента ST в первые часы после вмешательства (на 67,5 % в GrI против 53,8 % в GrII, $p = 0,159$). Зато разница между величинами регрессии сегмента ST в первые 24 часа оказалась недостоверной ($p = 0,68$) и составила 78,9 и 76,5 % соответственно в первой и второй

группах. Статистически незначимой была также разница в частоте феномена slow-reflow и тяжелых послеоперационных осложнений. **Выводы.** Внутрикoronарное введение нитроглицерина в дозе 200 мг во время проведения реканализации инфарктзависимого сосуда способствовало снижению частоты гемодинамических проявлений реперфузионного синдрома и уменьшению частоты возникновения феномена no-reflow.

Ключевые слова: острый коронарный синдром; чрескожная эндоваскулярная коронарная реваскуляризация; феномен no-reflow

O.S. Furkalo^{1,2}, O.A. Loskutov^{1,2}, D.O. Dziuba¹, A.O. Maksakov¹, A.V. Khokhlov¹, B.M. Todurov¹

¹ Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

² State Institution "Heart Institute" of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Cardioprotective effect of nitroglycerin in emergency percutaneous endovascular myocardial revascularization in elderly patients with acute coronary syndrome

Abstract. Background. In 2018, in the United States, coronary heart disease caused deaths of 43.8 % of patients and took the leading role in the structure of mortality due to cardiovascular pathology. Endovascular revascularization of the coronary arteries is considered to be the gold standard of emergency care in acute coronary syndrome. A significant complication of even a technically correct procedure can be ischemic and reperfusion injury of the myocardium. One of the groups of drugs for cardioprotection is nitrates, the most commonly used of which is nitroglycerin. There is no unanimous opinion about the feasibility and efficacy of using this drug for cardioprotection because of its predominant impact on the venous vascular bed and the development of tolerance in case of continuous administration. Objective: to investigate the cardioprotective effect of nitroglycerin in elderly patients with acute coronary syndrome during endovascular myocardial revascularization. **Materials and methods.** We examined 60 patients aged 60 years and older (mean age 67.05 ± 5.19 years) diagnosed with acute coronary syndrome, who underwent emergency endovascular myocardial revascularization at the State Institution "Heart Institute" of the Ministry of Health of Ukraine from November 5, 2018 to February 2, 2019. All patients were divided into 2 groups: 30 patients were included in group I, 30 — in group II. All patients in group I received a bolus of 200 mg nitroglycerin in the infarct-related artery before recanalization, and people in group II took standard drug therapy. The frequency of no- and slow-reflow phenomena, hemodynamic changes after and during reperfusion, the

regression of the ST segment in dynamics, the frequency of rhythm disturbances, and significant intrahospital complications were evaluated in both groups. **Results.** Patients aged 60 years and older with acute coronary syndrome who were injected with intracoronary nitroglycerin (GrI) had a significantly lower (2.5-fold) incidence of no-reflow phenomenon (6.7 and 16.7 %, respectively, in GrI and GrII, $p < 0.05$) compared to controls and twice the incidence of reperfusion bradycardia with hypotension (10 % in GrI versus 20 % in GrII, $p < 0.05$). In the postoperative period, there was a significant difference (4-fold) in the incidence of chest pain (6.7 % in GrI versus 26.7 % in GrII, $p < 0.05$) and in the incidence (2.5-fold) of cardiac arrhythmias (13.3 and 33.3 % in the first and second groups, respectively, $p < 0.05$). The difference in the regression value of the ST segment in the first hour after intervention was also significant (by 67.5 % in GrI versus 53.8 % in GrII, $p = 0.159$). Instead, the difference between the regression values of the ST segment in the first 24 hours was insignificant ($p = 0.68$) — 78.9 and 76.5 %, respectively, in the first and second groups. The difference in the frequency of the slow-reflow phenomenon and severe postoperative complications was also statistically insignificant. **Conclusions.** Intracoronary administration of nitroglycerin at a dose of 200 mg during recanalization of the infarct-related vessel resulted in a decrease of hemodynamic manifestations of reperfusion syndrome and a reduction in the incidence of the no-reflow phenomenon.

Keywords: acute coronary syndrome; percutaneous endovascular coronary revascularization; no-reflow phenomenon