

Цапаева Н.Л.¹ ✉, Бураковская Е.В.¹, Золотухина С.Ф.¹, Колядко М.Г.², Русских И.И.², Короткин А.М.³, Версоцкий А.Г.³, Козич И.А.³

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь

³ 4-я городская клиническая больница имени Н.Е. Савченко, Минск, Беларусь

Биомаркер-контролируемая терапия острого ишемического повреждения миокарда у пациентов с острым коронарным синдромом

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Цапаева Н.Л. – руководитель исследования, консультация пациентов в отделении реанимации для отбора в исследование, автор текста; Бураковская Е.В. – набор пациентов в отделение реанимации, обеспечение своевременного забора крови на этапе реанимации, мониторинг внутривенного применения креатинфосфата в отделении реанимации, ведение клинического протокола; Золотухина С.Ф. – контроль за своевременным забором крови, выполнением ЭхоКГ и 6-минутной пробы с ходьбой на 10-е сутки в отделении реабилитации, статистическая обработка данных; Колядко М.Г., Русских И.И. – выполнение биохимических анализов, обработка образцов крови для заморозки; Короткин А.М., Версоцкий А.Г. – проведение рентгенэндоваскулярной реваскуляризации миокарда; Козич И.А. – контроль за продолжением лечения креатинфосфатом в инфарктном отделении, ведение клинического протокола.

Подана: 06.10.2023

Принята: 23.10.2023

Контакты: ntsapaeva@yandex.by

Резюме

Цель. Изучить эффективность биомаркер-контролируемой терапии у пациентов с острым коронарным синдромом / острым инфарктом миокарда (ОКС/ОИМ) при включении в схему лечения креатинфосфата (КФ).

Материалы и методы. Обследовано 42 пациента (28 мужчин и 14 женщин) в возрасте от 39 до 72 лет с ОКС с подъемом ST, которым в течение двух часов после возникновения ангинозного приступа проведено чрескожное вмешательство (ЧКВ). Сформированы 2 группы: основная (n=24), в которой после ЧКВ в схему лечения включен КФ, и группа сравнения (n=18) – без включения в схему лечения КФ. Изучались в динамике маркеры: высокочувствительный тропонин (hsT), маркер биомеханического стресса (NT-proBNP), кардиального фиброза (sST2). Оценивалась фракция выброса (ФВ) левого желудочка.

Результаты. Установлено, что проведение эндоваскулярной реваскуляризации миокарда у пациентов с ОКС сопровождается повышением hsT в 2,5–9 раз. Включение в схему лечения КФ привело к снижению hsT в основной группе на 45,6% на 1-е сутки и на 76,6% на 2-е сутки после введения нагрузочной дозы КФ. В группе сравнения снижение hsT составило 24% и 39,5% соответственно. К 10-м суткам наблюдения в основной группе достоверно увеличилась фракция выброса. При ЭКГ-мониторировании отмечен выраженный антиаритмический эффект после введения 12 г КФ.

Заключение. Включение в схему лечения в/венной инфузии КФ достоверно уменьшает зону ишемического повреждения миокарда начиная с первых суток после введения препарата и продолжается в течение 10 дней, о чем свидетельствует динамика уровня тропонина, маркеров биомеханического стресса, кардиального фиброза



и достоверное увеличение фракции выброса в основной группе. Отмечен выраженный антиаритмический эффект КФ.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, острый инфаркт миокарда, биомаркеры острого повреждения миокарда, биомеханического стресса, фиброза миокарда, креатинфосфат

Tsapava N.¹ ✉, Burakovskaija E.¹, Zolotuhina S.¹, Kolijadko M.², Russkih I.², Korotkin A.³, Viarsotski A.³, Kozich I.³

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² Republican Scientific and Practical Centre "Cardiology", Minsk, Belarus

³ 4th City Clinical Hospital named after N.E. Savchenko, Minsk, Belarus

Biomarker-Controlled Therapy of Acute Ischemic Myocardial Injury in Patients with Acute Coronary Syndrome

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Tsapava N. – head of the study, consultation of patients in the intensive care unit for selection into the study, author of the text; Burakovskaija E. – recruitment of patients in the intensive care unit, ensuring timely blood sampling at the resuscitation stage, monitoring the intravenous use of creatine phosphate in the intensive care unit, maintaining a clinical protocol; Zolotuhina S. – control over timely blood sampling, echocardiography and a 6-minute walking test on the 10th day in the rehabilitation department, statistical data processing; Kolijadko M., Russkih I. – performing biochemical tests, processing blood samples for freezing; Korotkin A., Viarsotski A. – performing X-ray endovascular revascularization of the myocardium; Kozich I. – monitoring the continuation of treatment with creatine phosphate in the infarction department, maintaining a clinical protocol.

Submitted: 06.10.2023

Accepted: 23.10.2023

Contacts: ntsapava@yandex.by

Abstract

Purpose. To study the effectiveness of biomarker-controlled therapy in patients with ACS/AMI when Creatine phosphate (CP) is included in the treatment regimen.

Materials and methods. We examined 42 patients (28 men and 14 women) aged 39 to 72 years with NSTEMI-ACS who underwent PCI within two hours after the onset of an anginal attack. 2 groups were formed: The main group (n=24), in which, after PCI, CP was included in the treatment regimen and a comparison group (n=18) without inclusion in the treatment regimen for CP. The following markers were studied in dynamics: highly sensitive Troponin – hsT, biomechanical stress marker – NT-proBNP, cardiac fibrosis – sST2. The ejection fraction (EF) of the left ventricle was assessed.

Results. It has been established that endovascular myocardial revascularization in patients with ACS is accompanied by an increase in hsT by 2.5 to 9 times. Inclusion of CP in the treatment regimen led to a decrease in hsT in the main group by 45.6% on day 1 and by 76.6% on day 2 after administration of the loading dose of CP. In the comparison group, the decrease in hsT was 24% and 39.5%, respectively. By 10 days of observation in the main group, the ejection fraction significantly increased. ECG monitoring showed a pronounced antiarrhythmic effect after administration of 12 g of CP.

Conclusion. The inclusion of intravenous infusion of CP in the treatment regimen significantly reduces the area of ischemic damage to the myocardium, starting from 1 day after drug administration and continues for 10 days, as evidenced by the dynamics of troponin levels, markers of biomechanical stress, cardiac fibrosis and a significant increase in the ejection fraction in the main group. A pronounced antiarrhythmic effect of CP was noted.

Keywords: acute coronary syndrome, acute myocardial infarction, biomarkers of acute myocardial injury, biomechanical stress, myocardial fibrosis, creatine phosphate

■ ВВЕДЕНИЕ

Причиной развития сердечной недостаточности (CH) у пациентов с острым коронарным синдромом / острым инфарктом миокарда (ОКС/ОИМ) выступает не только потеря мышечной ткани в результате некроза, но и развитие фиброза, который является решающим фактором в данном процессе. Именно фиброз – главный маркер СН и решающий показатель миокардиальной гетерогенности, увеличивающей диастолическую жесткость и склонность к аритмиям [1, 2]. Возникшие в результате ишемии морфофункциональные изменения миокарда не удается ликвидировать простым восстановлением оксигенации [3, 4]. Парадокс состоит в том, что кислород в реперфузируемом миокарде сам выступает в роли патогенного фактора. Соответственно, для устранения индуцированных ишемией нарушений, кроме улучшения оксигенации ткани, требуется комплексная коррекция механизмов генерации энергии, работы ионных насосов и восстановление ионного баланса клетки [2, 5]. В соответствии с протоколами лечения пациентов с ОКС/ОИМ первичное чрескожное коронарное вмешательство (пЧКВ) должно проводиться в течение максимум 2 часов после установления диагноза. При этом необходимо учитывать, что при самом технически совершенном выполнении процедуры коронарной ангиопластики и стентирования практически неизбежным является повреждение эндотелия в зоне устраняемого стеноза. В соответствии с рекомендациями диагностики и лечения пациентов с ОКС повышение уровня высокочувствительного тропонина I (hsT) более чем в 5 раз после пЧКВ свидетельствует об увеличении зоны повреждения миокарда. Известно, что предикторной ценностью обладают маркеры: миокардиального повреждения (высокочувствительный тропонин hsT), биомеханического стресса (N-концевой пропептид натрийуретического пептида NT-proBNP), кардиального фиброза (стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2 – sST2).

Новая стратегическая концепция – биомаркер-контролируемая терапия – основана на допущении, что динамика целого ряда биомаркеров может ассоциироваться с вероятностью развития осложнений и так называемым ответом на лечение [6]. В этом аспекте совершенствование стратегии «адекватной защиты миокарда» при выполнении рентгенэндоваскулярных вмешательств после выполнения пЧКВ представляется чрезвычайно актуальным и обоснованным, так как коррекция реперфузионных расстройств является этапом ранней профилактики возникновения жизнеугрожающих аритмий, формирования ишемической кардиопатии и сердечной недостаточности [2]. Препаратом такой направленности является экзогенный креатинфосфат (КФ). За последние годы появился целый ряд серьезных публикаций



по применению экзогенного КФ для кардиопротекции [7–9], глубоких экспериментальных исследований [10–12] и обзоров, посвященных этому препарату [13, 14].

В представленном нами исследовании анализируются результаты применения КФ после проведения экстренного ЧКВ у пациентов с ОКС/ОИМ (10-дневное наблюдение), которые являются фрагментом проводимой в настоящее время научно-исследовательской работы «Изучить патогенетические механизмы формирования сердечной недостаточности в раннем и отсроченном периодах острого инфаркта миокарда».

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить эффективность биомаркер-контролируемой терапии у пациентов с ОКС/ОИМ при включении в схему лечения КФ.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследование пациентов проводится на базе кафедры кардиологии и внутренних болезней УО «БГМУ». Все обследованные подписывали информированное согласие на участие в исследовании, протокол которого был одобрен комитетами по биомедицинской этике УО «БГМУ» и 4-й ГКБ имени Н.Е. Савченко г. Минска.

В представленном фрагменте анализируются результаты обследования 42 пациентов (28 мужчин и 14 женщин) в возрасте от 39 до 72 лет с ОКС с подъемом ST (ОКСпST), которым в течение двух часов после возникновения ангинозного приступа проведено ЧКВ. Были сформированы 2 группы: основная группа (n=24), в которой после коронароангиографии (КАГ) начато в/венное введение КФ, и группа сравнения (n=18) без включения в схему лечения КФ. По возрастным характеристикам и наличию коморбидной патологии (наличие АГ, нарушение жирового, углеводного и липидного обмена) группы были сопоставимы.

Селективная КАГ выполнялась по методу Judkins не менее чем в 7 проекциях для системы левой коронарной артерии (ЛКА) и не менее чем в 4 проекциях для правой коронарной артерии (ПКА). В соответствии с ангиографическими критериями включения в исследование, формирование основной и контрольной групп проводилось на основании результатов пЧКВ. Эффективность реваскуляризации оценивали согласно стандартным рекомендациям по первичному и плановому ЧКВ, дополненным и уточненным (ACCF/ANA/SCAI/ESC/BNOK, 2012), – восстановление кровотока в коронарных артериях TIMI3 с сохранением всех ветвей стентированной КА. Примеры результатов пЧКВ пациентов основной группы и группы сравнения, включенных в исследование, представлены на рис. 1–3.

Пациенты с наличием сопутствующей окклюзии, требующей реваскуляризации на этом этапе госпитализации, в исследование не включались. В настоящее время идет набор пациентов с мультифокальным поражением коронарного русла, не подлежащих эндоваскулярной и хирургической реваскуляризации, результаты исследования которых будут рассмотрены на следующих этапах.

Определение hsT проводилось на экспресс-анализаторе Mitsubishi Chemical Europe GmbH PATHFAST TM. NT-proBNP определяли на экспресс-анализаторе Mitsubishi Chemical Europe GmbH PATHFAST TM в гепаринизированной или ЭДТА цельной крови и плазме с использованием тест-системы PATHFAST NTproBNP. Измерение концентрации sST2 в плазме крови проводилось с использованием

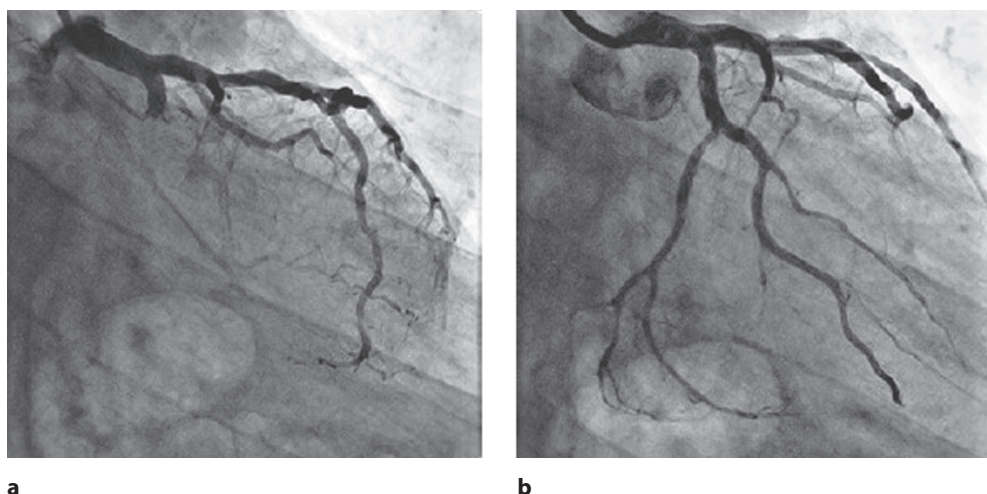


Рис. 1. ОКСпСТ (ЧКВ через 1,5 часа после возникновения ОКС): а – окклюзия в проксимальном отделе передней нисходящей артерии; б – успешная реканализация и стентирование
Fig. 1. Acute coronary syndrome with ST segment elevation (percutaneous coronary intervention 1.5 hours after the onset of acute coronary syndrome): a – occlusion in the proximal anterior descending artery; b – successful recanalization and stenting

ASPECT-PLUS ST2 test с помощью специальных тест-кассет с заранее импрегнированными в них компонентами, которые активируются при нанесении жидкого образца.

Динамика уровней биомаркеров острого повреждения миокарда (hsT), биомеханического стресса (NTproBNP), кардиального фиброза (ST2) проводилась через два часа после пЧКВ, на 1, 2, 10-е сутки введения КФ. Оценивалась динамика hsT

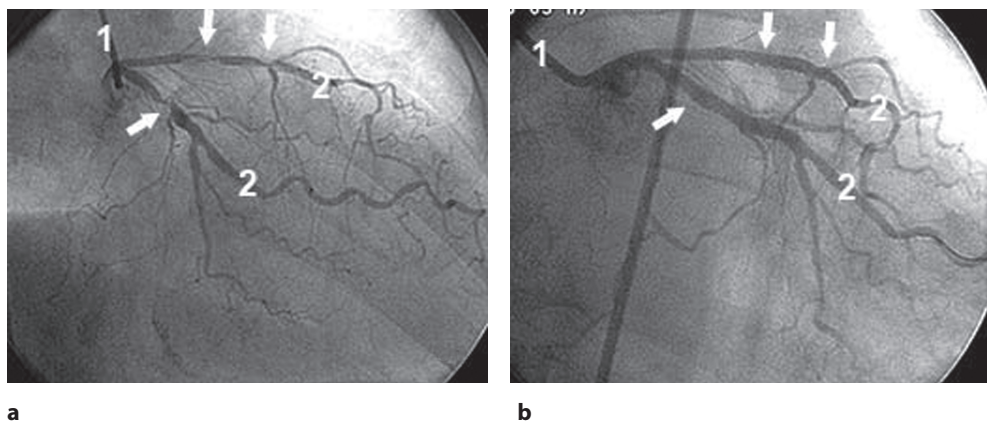


Рис. 2. ОКСпСТ (ЧКВ через 4 часа после неэффективной тромболитической терапии (ТЛТ) – возобновление ангинозных болей): а – множественные стенозы передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ); б – успешная реканализация и стентирование
Fig. 2. Acute coronary syndrome with ST segment elevation (percutaneous coronary intervention after 4 hours after ineffective thrombolytic therapy – resumption of anginal pain): a – multiple stenoses of the anterior interventricular branch of the left coronary artery; b – successful recanalization and stenting

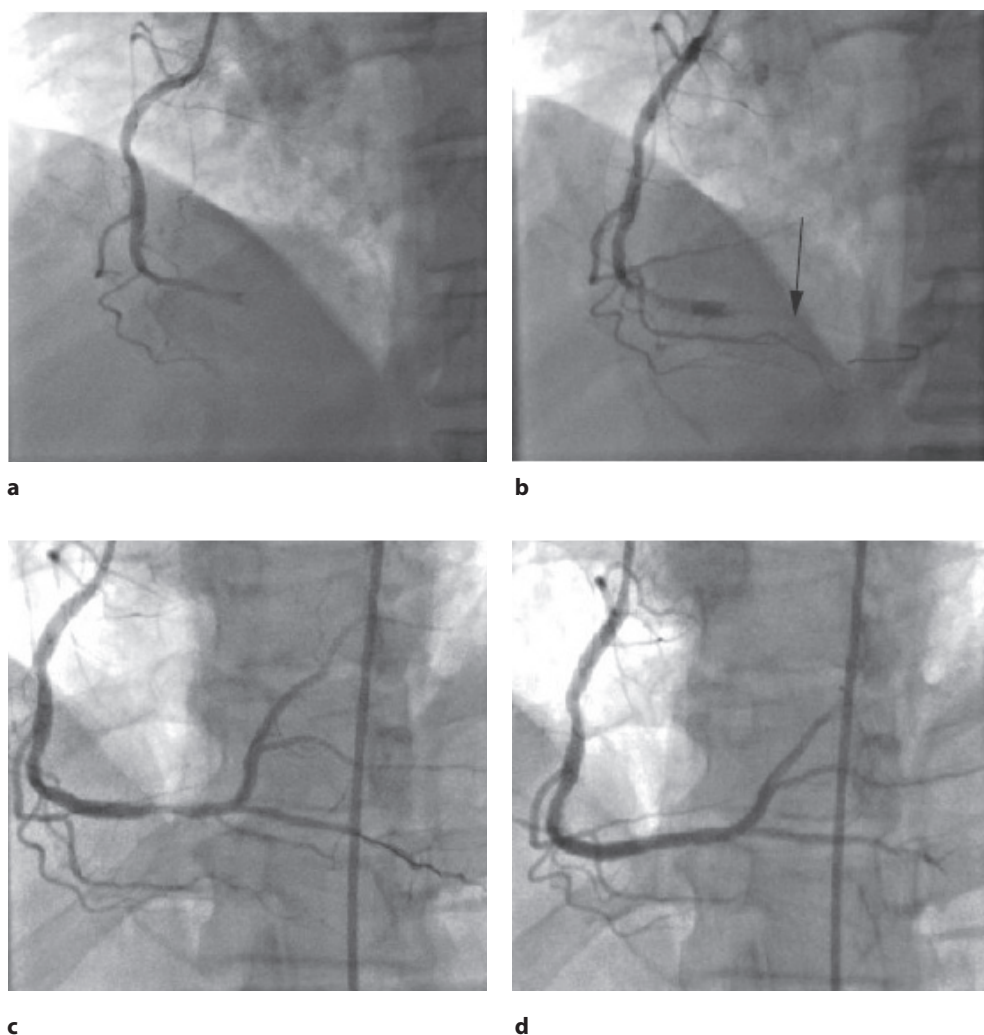


Рис. 3. ОКСпСТ (ЧКВ через 1,5 часа): а – окклюзия ПКА в дистальном отделе с образованием тромба; б – коронарный проводник проведен через место окклюзии, дистальное русло не визуализируется; в – аспирация тромботических масс микрокатетером Diver; д – успешная реканализация и стентирование

Fig. 3. Acute coronary syndrome with ST segment elevation (percutaneous coronary intervention after 1.5 hours): а – occlusion of the right coronary artery in the distal section with thrombus formation; б – coronary conductor is passed through the site of occlusion, the distal bed is not visualized; в – aspiration of thrombotic masses using a Diver microcatheter; д – successful recanalization and stenting

до и после пЧКВ. В реанимационном отделении осуществлялся постоянный ЭКГ-мониторинг и гемодинамический мониторинг. Состояние сократительной способности миокарда – фракцию выброса (ФВ%) левого желудочка оценивали на 1-е сутки после пЧКВ и на 10-е сутки по результатам ЭхоКГ. Диагностическое обследование, включающее общий, биохимический анализы крови, коагулограмму, и лечение

пациентов проводились в полном соответствии с протоколами диагностики и лечения пациентов с ОИМ.

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием пакета программ Statistica 7.0 на основе общепринятых методов математической статистики. Количественные параметры представлены в виде медианы. Размер анализируемых групп представлен как «n». Статистическую гипотезу равенства распределений принимали при достоверности $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Обоснованием выбора КФ как метода воздействия в нашей работе являются установленные механизмы нарушения процессов энергетики миокарда при остром повреждении миокарда [2]. Ишемия миокарда характеризуется каскадом прогрессирующих изменений метаболизма ишемизированных кардиомиоцитов, а после реперфузии к этому присоединяется и реперфузионное повреждение. Ишемия миокарда складывается из сочетания как повреждающих, так и компенсаторных факторов. Ишемия приводит к депрессии энергообразования в кардиомиоцитах, нарушению транспорта субстратов в клетку и удалению из нее продуктов метаболизма. При этом снижается концентрация КФ и аденозинтрифосфорная кислота (АТФ), повышается внутриклеточное содержание неорганического фосфора и H^+ . Эти метаболиты сдвигают pH цитоплазмы в кислую сторону, что снижает чувствительность сократительных белков к Ca^{2+} . Недостаток АТФ в миофибриллах порождает два эффекта. Во-первых, снижается количество «мостиков» между нитями актина и миозина, что ведет к снижению силы сокращения; во-вторых, некоторые из этих связей теряют динамизм и становятся неразмыкающимися, т. е. возникает контрактура. Последствием такой контрактуры является нарушение растяжимости миокарда и, соответственно, снижение наполнения камер сердца кровью. Первым защитным механизмом, срабатывающим при ишемии, является открытие АТФ-зависимых K^+ -каналов и выход калия из клетки по градиенту концентрации. Последствием этого является укорочение времени потенциала действия, в течение которого Ca^{2+} входит в клетку и активирует миофибриллы. Депрессия ресинтеза АТФ ведет к ее распаду до аденозина, который выходит из клетки, диффундирует к приводящим артериолам, вызывая их дилатацию. Еще один защитный эффект аденозина связан с тем, что он связывает адренорецепторы и, таким образом, блокирует действие норадреналина на кардиомиоциты. Восстановление кровотока в зоне ишемии приводит к ее гиперемии и гипероксии. На фоне повреждения митохондрий количество кислорода оказывается избыточным и из неиспользованной его части образуются активные формы кислорода (АФК), в том числе перекись водорода и оксид радикал. Вторым неблагоприятным последствием реперфузии является формирование гиперконтрактуры кардиомиоцитов. Механизм возникновения гиперконтрактуры имеет парадоксальный характер. После непродолжительной ишемии снижение энергетического потенциала клеток носит обратимый характер. Уровень АТФ довольно быстро восстанавливается, но ожидаемой нормализации работы кардиомиоцитов не происходит из-за развития внутриклеточного ацидоза. Для его коррекции активируются процессы ионного транспорта: Na^+/H^+ ; $Na^+/(HCO_3^-)$. Повышение содержания Na^+ в клетке увеличивает ее гидратацию, что в свою очередь усиливает трансмембранные потоки Na^+/Ca^{2+} . В результате возрастает внутриклеточная концентрация Ca^{2+} . Следует отметить,



что эти процессы происходят только в клетках, подвергшихся ишемии. Остальной миокард работает в «нормальном» режиме. Миокард представляет собой синхронно работающий синцитий, и появление в нем очага клеток с измененным метаболизмом нарушает интегральную целостность миокарда. Все эти события имеют ряд клинических последствий. Во-первых, повышение концентрации внутриклеточного Na^+ приводит к электрической нестабильности миокарда и, соответственно, возникновению аритмий. Во-вторых, повышенное содержание внутриклеточного Ca^{2+} на фоне восстановленных энергетических возможностей клетки интенсифицирует работу саркоплазматического ретикулума. Захват и выброс Ca^{2+} становятся источниками диссинхронизации работы клеток, что ведет к возникновению аритмий. В-третьих, высокое содержание кальция вызывает контрактуру миофибрилл клетки. Пытаясь ликвидировать этот гиперкальциноз, клетка сбрасывает Ca^{2+} через межклеточные щелевые контакты в интактные клетки. Это приводит к генерализации контрактуры – гиперконтрактуре.

Ожидаемый результат применения экзогенного КФ основывался на результатах исследований [15, 16], которые продемонстрировали, что экзогенный фосфокреатин:

- при острой коронарной окклюзии нормализует деятельность сердца и предохраняет мембраны кардиомиоцитов от ишемических повреждений;
- увеличивает коллатеральный кровоток, в том числе за счет снижения вязкости крови и предотвращения агрегации тромбоцитов на поврежденной сосудистой стенке в очаге ишемического поражения;
- значительно сокращает зону относительной ишемии миокарда и уменьшает площадь некроза миокарда;
- обладает антиаритмическими и антифибрилляторными свойствами.

Выбор схемы применения КФ основан на данных о применении экзогенного КФ (Неотона) у пациентов с ОИМ [17, 18], двух метаанализов [4, 14] и рекомендаций производителя. В нашем исследовании использовался Креатинфосфат (СП ООО Фармлэнд, Республика Беларусь) – лиофилизат для приготовления раствора для инфузий (регистрационное удостоверение № 19/12/2019 Министерства здравоохранения Республики Беларусь) по следующей схеме:

- 1-е сутки после пЧКВ – 12 г: 3 г на 50 мл воды для инъекций в течение 30 мин. внутривенно капельно, затем 9 г на 200 мл 5% глюкозы в течение 2 ч. внутривенно капельно;
- 2-е сутки – 6 г: 3 г на 50 мл воды для инъекций в течение 30 мин. внутривенно капельно 2 раза в сутки;
- 3–5-е сутки – 4 г: 2 г на 50 мл воды для инъекций в течение 30 мин. внутривенно капельно 2 раза в сутки.

Сравнительные результаты динамики показателей биомаркеров, ассоциирующихся с острым повреждением миокарда и высоким риском возможных осложнений, в основной и контрольной группах анализируются в табл. 1, 2.

Как следует из представленных таблиц, сама процедура реваскуляризации миокарда сопровождалась усугублением ишемии миокарда, о чем свидетельствует повышение уровня тропонина в основной группе на 126–186%, в группе сравнения на 136–204%. У одного пациента наблюдалось увеличение значения hsT после пЧКВ в 9 раз.

Таблица 1
Динамика показателей биомаркеров повреждения миокарда в основной группе в процессе в/венного применения КФ
Table 1
Dynamics of indicators of biomarkers of myocardial damage in the main group during intravenous use of Creatine phosphate

Показатели	Исх., до пЧКВ	После пЧКВ	1-е сутки	2-е сутки	10-е сутки
hsT, пг/мл	19 987 (10 345; 28 623)	43 273*** (19 786; 86 900)	19 905*** (308; 25 993)	10 313*** (256; 8046)	35,3*** (15,4; 37,6)
Nt-proBNP, нг/мл		1050	1200	845**	142***
sST2, нг/мл		113	100	78*	21***

Примечание: различия достоверны по отношению к исходным значениям при уровне значимости: * $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$.

Таблица 2
Динамика показателей биомаркеров повреждения миокарда в группе сравнения
Table 2
Dynamics of biomarkers of myocardial damage in the comparison group

Показатели	Исх., до пЧКВ	После пЧКВ	1-е сутки	2-е сутки	10-е сутки
hsT, пг/мл	21 098 (12 876; 43 123)	49 875*** (29 786; 116 900)	36 876 (1308; 75 993)	19 709*** (256; 8046)	46,3*** (18,4; 57,6)
Nt-proBNP, нг/мл		1195	1321	947*	342***
sST2, нг/мл		137	121	58*	36***

Примечание: различия достоверны по отношению к исходным значениям при уровне значимости: * $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$.

Включение в схему лечения КФ привело к снижению этого показателя в основной группе на 45,6% на 1-е и на 76,6% на 2-е сутки после введения нагрузочной дозы КФ. Динамика снижения тропонина в группе сравнения на 1–2-е сутки составила 24% и 36,5% соответственно; уровень достоверности исследуемых показателей между группами – $p<0,001$, $p<0,001$. Полученные данные сопоставимы с результатами исследований Перепеч Н.Б. и соавт., 2001 г. [18], и Guo-Han C. с соавт., 2013 г. [19], которые убедительно доказали, что интраоперационное использование КФ уменьшает функциональную депрессию миокарда, достоверно снижая уровни биохимических маркеров (лактатдегидрогеназа, креатинфосфокиназа, тропонин-Т, малоновый диальдегид), предохраняя кардиомиоциты от структурных повреждений митохондрий.

Анализ уровней показателей биомеханического стресса NTproBNP и кардиально-го фиброза sST2 показывает их диагностическую значимость не только как маркеров биомеханического стресса и фиброза миокарда, но и как показателей острого повреждения миокарда, что было отмечено в наших предыдущих работах [20]. Достоверное снижение этих показателей отмечено со вторых суток как в основной, так и в контрольной группе. На 10-е сутки в группе сравнения уровень NTproBNP остается повышенным. Дальнейшее наблюдение позволит уточнить прогностическую значимость этих показателей в аспекте биомаркер-контролируемого мониторинга. Отмечен выраженный антиаритмический эффект КФ у пациентов с желудочковой экстрасистолой после введения 12 г препарата.

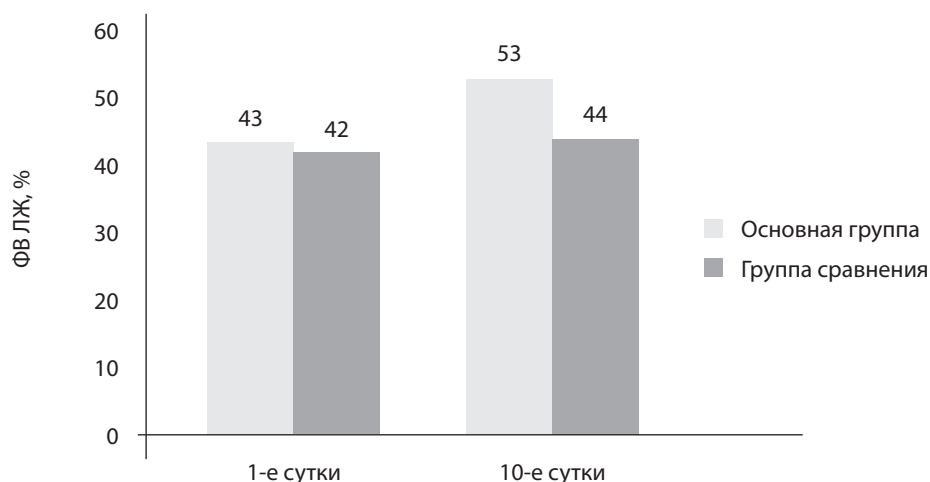


Рис. 4. Динамика фракции выброса левого желудочка в основной группе (КФ) и группе сравнения
Fig. 4. Dynamics of left ventricular ejection fraction in the main group (Creatine phosphate) and comparison group

В обзоре литературы, посвященном кардиопротекции с использованием КФ при критических ситуациях, подробно рассматривается положительное влияние КФ на фракцию выброса (ФВ%) левого желудочка с уменьшением конечно-систолического размера и системного сосудистого сопротивления [14]. На данном этапе нашего исследования нами проанализирована динамика ФВ в основной группе и группе сравнения на 1-е и 10-е сутки (рис. 4).

В основной группе к 10-м суткам отмечается достоверное увеличение ФВ, что не наблюдается в группе сравнения. Внутригрупповой анализ у пациентов, получавших КФ, показал, что применение препарата наиболее эффективно у пациентов с исходно сниженной ФВ левого желудочка.

В настоящее время продолжает формироваться база данных, в соответствии с протоколом исследования осуществляется забор крови для определения альбумина, ренина, МПП-9 (после пЧКВ, на 3-и, 10-е сутки, через 3 и 6 месяцев) с заморозкой образцов крови для последующего измерения, анализа и статистической обработки. Осуществляется выделение геномной ДНК, ассоциированной с полиморфизмом генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Состояние внутрисердечной гемодинамики (ЭхоКГ), суточное мониторирование, тест 6-минутной ходьбы будут контролироваться через 3, 6 и 12 месяцев наблюдения. Совокупность результатов, полученных в процессе проводимого исследования, будет использована для создания полноценной модели прогнозирования развития СН у пациентов с ОКС/ОИМ в постинфарктном периоде и разработки алгоритма ее ранней диагностики.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние годы отмечается вполне обоснованный интерес к экзогенному креатинфосфату. Этот давно известный препарат стал объектом рандомизированных исследований и метаанализов. Проведенные к настоящему времени современные экспериментальные исследования существенно расширили и углубили представления о комплексных регулирующих эффектах экзогенного КФ на клеточную биоэнергетику.

Быстрое истощение высокоэнергетических фосфатов, таких как КФ и АТФ, во время ишемии-реперфузии диктует необходимость адекватного энергообеспечения клеток перед ишемией, во время ишемии и после нее. Ключевую роль в реализации защиты миокарда от ишемически-реперфузионного повреждения играет экзогенный КФ.

Учитывая современные представления о роли значимого повышения маркеров повреждения миокарда, прежде всего кардиоспецифических тропонинов как предикторов осложнений пЧКВ, маркеров биомеханического стресса и фиброза как предикторов формирования сердечной недостаточности в раннем и отсроченном постинфарктном периоде, включение экзогенного КФ в комплексное интенсивное лечение ОИМ представляется обоснованным.

Установлено, что проведение эндоваскулярной реваскуляризации миокарда у пациентов с ОКС сопровождается повышением hsT после пЧКВ в 2,5–9 раз.

Разработанная схема в/венной инфузии креатинфосфата сразу после пЧКВ достоверно уменьшает зону ишемического повреждения миокарда начиная со следующих суток и продолжается в течение 10 дней, о чем свидетельствует динамика уровня тропонина, маркеров биомеханического стресса, кардиального фиброза и достоверное увеличение фракции выброса. Отмечается выраженный антиаритмический эффект после первой дозы препарата (12 г).

В этом аспекте биомаркер-контролируемая терапия может оказаться полезной с точки зрения оценки как эффективности лечения, так и уровня индивидуального риска развития аритмических осложнений и формирования сердечной недостаточности в отдаленном постинфарктном периоде, особенно у пациентов с исходно сниженной сократительной функцией левого желудочка.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Neubauer M., Stefan H. Evaluating metabolic changes in heart disease by magnetic resonance spectroscopy. *Heart Metab.*, 2006;32:18–21.
2. Tsapaev V.G., Tsapaeva N.L. *Myocardial energy – mechanisms and possibilities of metabolic correction*. Minsk: Kovcheg, 2021, pp. 48–56. (in Russian)
3. An D., Rodrigues B. Role of changes in cardiac metabolism in development of diabetic cardiomyopathy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.*, 2006;291:2489–1506.
4. Landoni G., Zangrilli A., Lomivorotov V. et al. Cardiac protection with phosphocreatine: a meta-analysis. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2016;23:637–646. doi: 10.1093/icvts/iww171
5. Tokarska-Schlattner M., Epand Raquel F., Meier F., Zandomenegh G. Phosphocreatine Interacts with Phospholipids, Affects Membrane Properties and Exerts Membrane-Protective Effects. *PLOS ONE.* 2012;7:2–11.
6. Berezin A.E. *Biological markers of cardiovascular diseases. Part 4. Diagnostic and prognostic value of biomarkers in the stratification of patients with heart failure*. Lambert Academic Publishing GmbH. Moscow, 2015;329 p. (in Russian)
7. Kovalev S.A., Belov V.N., Osipova O.A. The effectiveness of phosphocreatine in patients with coronary heart disease and heart failure after surgical myocardial revascularization. *Vestnik eksperimental'noy i klinicheskoy khirurgii*, 2015;4:314–317. (in Russian)
8. Ke-Wu D., Xu-Bo S., Ying-Xin Z. et al. The effect of exogenous creatine phosphate on myocardial injury after percutaneous coronary intervention. *Angiology*, 2015;66(2):163–168. doi: 10.1177/0003319713515996
9. Parve S., Aliakberova G.I., Gylmanov A.A., Abdulganieva D.I. Role of Exogenous Phosphocreatine in Chemotherapy-induced Cardiomyopathy. *Rev. Cardiovasc. Med.*, 2017;18(2):82–87.

10. Sun Z., Lan X., Ahsan A. et al. Phosphocreatine protects against LPS-induced human umbilical vein endothelial cell apoptosis by regulating mitochondrial oxidative phosphorylation. *Apoptosis*, 2016;21(3):283–297. doi: 10.1007/s10495-015-1210-5
11. Zhang W., Zhang H., Xing Y. Protective effects of phosphocreatine administered post-treatment combined with ischemic post-conditioning on rat hearts with myocardial ischemia/reperfusion injury. *J. Clin. Med. Res.*, 2015;7(4):242–247. doi: 10.14740/jocmr2087w.
12. Xu L., Wang C.Y., Lv L. et al. Pharmacokinetics of phosphocreatine and its active metabolite creatine in the mouse plasma and myocardium. *Pharmacol Rep.*, 2014;66(5):908–914. doi: 10.1016/j.pharep.2014.05.013
13. Gaddi A.V., Galuppo P., Yang J. Creatine Phosphate Administration in Cell Energy Impairment Conditions: A Summary of Past and Present Research. *Heart Lung Circ.*, 2017;26(10):1026–1035. doi: 10.1016/j.hlc.2016.12.020.
14. Mingxing F., Landoni G., Zangrillo A. et al. Phosphocreatine in Cardiac Surgery Patients: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth.*, 2018; 32(2):762–770. doi: 10.1053/j.jvca.2017.07.024.
15. Sharov V.G., Afonskaya N.I., Ruda M.Y. et al. Protection of ischemic myocardium by exogenous phosphocreatine (neoton): pharmacokinetics of phosphocreatine, reduction of infarct size, stabilization of sarcolemma of ischemic cardiomyocytes, and antithrombotic action. *Biochem. Med. Metab. Biol.*, 1986;35(1):101–114.
16. Kryzhanovsky S.A., Kaverina N.V., Vitinova M.B. et al. *The effectiveness of exogenous phosphocreatine in experimental myocardial infarction. Fosfokreatin: biokhimicheskoye i farmakologicheskoye deystviye i klinicheskoye primeneniye.* M.: Nauka, pp. 153–178. (in Russian)
17. Ruda M.Ya., Samarenko M.B., Afonskaya N.I., Saks V.A. Reduction of ventricular arrhythmias by phosphocreatine (Neoton) in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J.*, 1988;116(2):393–397.
18. Perepech N.B., Nedoshivin O.A., Nesterova I.V. (2001) Neoton and thrombolytic therapy in myocardial infarction. *Ter. archive*, 2001;9:50–55. (in Russian)
19. Guo-Han C., Jian-Hua G., Xuan H., Jiny W., Rong L., Zhong-Min L. Role of creatine phosphate as a myoprotective agent during coronary artery bypass graftin elderly patients. *Coron. Artery Dis.* 2013;24(1):48–53.
20. Tsapaeva N.L., Tarashkevich N.V., Russkikh I.I. et al. ST2 – the marker of the risk of cardiovascular complications in patients with acute coronary syndrome. *Kardiologiya v Belarusi*, 2017;3:608–611. (in Russian)