Эффективность фармакотерапии в нормализации уровня мозгового натрийуретического пептида, активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы после хирургической реваскуляризации миокарда у больных с постинфарктным кардиосклерозом

Ковалев С. А.[1,2], Маликов В. Е.[3], Мерзляков В. Ю.[3], Булынин А. А.[2], Булынин А. В.[1,2], Красюкова Е. А.[1], Малютин Э. В.[1], Арзуманян М. А.[3]

[1]ГУЗ Воронежская ОКБ № 1. Воронеж; [2]ГБОУ ВПО "Воронежская государственная медицинская академия им. Н. Н. Бурденко" Минздрава России; [3]ФГБУ "Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева" Минздрава России. Москва, Россия

Цель. Поиск медицинской технологии оптимизации превенции осложнений и послеоперационного ведения больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) <40% при хирургической реваскуляризации сердца.

Материал и методы. В контролируемом, рандомизированном исследовании на 103 больных ИБС, с выраженной систолической дисфункцией ЛЖ, изучена эффективность проведения операции аортокоронарного шунтирования. Все больные прошли общеклиническое обследование, где оценивалась тяжесть состояния больного; фактор риска кардиохирургического вмешательства оценивали по шкале EuroSCORE, степень выраженности симптомов хронической сердечной недостаточности по шкале оценки клинического состояния, определяли параметры эхокардиографии, клинико-биохимические показатели. Содержание альдостерона определяли иммуноферментным методом, мозгового натрийуретического пептида — иммуноферментным методом, уровень редокс-патенциала (НАД/НАДН) определяли с использованием тест-системы Sigma-Aldrich, проколлаген III N-концевого пептида тест-системой USCN. При статистической обработке результатов использовали компьютерную программу Statistica 8.0.

Результаты. Включение в предоперационную подготовку кардиопротекторного средства, обладающего положительным инотропным действием и снижающим степень выраженности синдрома системного воспалительного ответа у больных ИБС с выраженной дисфункцией ЛЖ оказывает выраженное положительное влияние на симптомы хронической сердечной недостаточности, инициирует деремоделирование сердца — существенно уменьшает конечный систолический размер и повышает ФВ ЛЖ, снижает уровень легочной гипертензии, сокращает длительность искусственной вентиляции легких, сроки инотропной поддержки, длительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии. Показано, что уровень фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в плазме отрицательно связан с величиной ФВ ЛЖ (r=-0,69; p<0,01) и редокс-потенциалом НАД/НАДН (r=-0,89; p=0,0001). На фоне лечения Аденоцином® происходит существенное снижение уровня NT-проBNP на 7 сут. после операции на 55%, снижается уровень ренина, альдостерона и проколлагена III в крови, что подтверждает благоприятный прогноз лечения. Нежелательных явлений при применении препарата у этого контингента больных не выявлено.

Заключение. Полученные результаты позволяют рекомендовать включение Аденоцина® в предоперационную подготовку и послеоперационную терапию при кардиохирургических операциях.

Ключевые слова: постинфарктный кардиосклероз, мозговой натрийуретический пептид, альдостерон, ремоделирование миокарда, Аденоцин®.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2016; 15(6): 39–45
http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-6-39-45

Поступила 10/12-2014
Принята к публикации 19/09-2016

Effectiveness of pharmacotherapy for normalization of the brain natriuretic peptide, renine-angiotensin-aldosterone system activation after surgical revascularization of myocardium in postinfarction cardiosclerosis patients

Kovalev S. A.[1,2], Malikov V. E.[3], Merzlyakov V. Yu.[3], Bulynin A. A.[2], Bulynin A. B.[1,2], Krasyukova E. A.[1], Malyutin E. V.[1], Arzumanyan M. A.[3]

[1]SHI Voronezh RCH № 1. Voronezh; [2]N.N. Burdenko Voronezh State Medical Academy. Voronezh; [3] A. N. Bakulev SCCVS of the Ministry of Health. Moscow, Russia

Aim. The research on medical technologies for optimization of complication prevention and of post-surgery management of patients with coronary heart disease (CHD) with ejection fraction (EF) of the left ventricle (LV) <40% in surgical revascularization of the heart.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
Тел.: +7 (916) 657-81-97; +7 (499) 236-46-13
e-mail: Mrbi.10@mail.ru

[Ковалев С.А. — [1]д.м.н., профессор, руководитель кардиохирургического центра, [2]профессор кафедры госпитальной хирургии, Маликов В. Е.* — д.м.н., профессор, руководитель отделения реабилитации больных ИБС, Мерзляков В. Ю. — д.м.н., руководитель отделения хирургического лечения ИБС и миниинвазивной хирургии, Булынин А. А. — ассистент кафедры госпитальной терапии, Булынин А. В. — [1,2]к.м.н., зав. отделением кардиохирургии №1, Красюкова Е. А. — врач-кардиолог, Малютин Э. В. — к.м.н., зав. отделением кардиологии, Арзуманян М. А. — к.м.н., с.н.с. отделения реабилитации больных ИБС].

Material and methods. In the controlled, randomized study of 103 CHD patients with severe systolic dysfunction of the LV, the effectiveness of aortic coronary bypass surgery was studied. All patients underwent clinical investigations, where the severity of patient's condition was assessed, as the risks of surgery by EuroSCORE, severity of heart failure signs by the clinical condition scale, echocardiography, clinical and chemistry lab. Aldosterone levels were studied with immune enzyme assay, brain natriuretic peptide — with immune enzyme assay, redox potential (NAD/NADP) with the Sigma-Aldrich system, procollagen III of N-end peptide — with the test-system USCN, Statistics was done on the software Statistica 8.0.

Results. The inclusion to pre-operation preparing of patients of a drug with positive inotropic properties and decreasing the level of systemic inflammation syndrome, dosage of 2 ampules intravenously during 3 days before operation and with following 7-day post-surgery, in CHD patients with significant LV dysfunction influences positively the symptoms of chronic heart failure, initiates the deremodeling of the heart — significantly decreases the end-systolic size and increases EF LV, reduces pulmonary hypertension, significantly decreases the duration of artificial ventilation, timing of inotropic support, duration of stay in ICU. It is shown that the level of brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in plasma does negatively correlate with EF LV (r=-0,69, p<0,01) and redox-potential NAD/NADP (r=-0,89; p=0,0001). At the background of Adenotsin® treatment there is significant decrease of NT-proBNP level by the 7th day after operation by 55%, the level of renin decreases, of aldosterone and procollagen type III in blood, that confirms the positive prognosis of treatment. There are no negative events in the drug course of implication for the studied category of patients.

Conclusion. The data obtained makes it to recommend Adenotsin® for presurgery medication and postsurgery therapy in cardiovascular diseases.

Key words: postinfarction cardiosclerosis, brain natriuretic peptide, aldosterone, myocardium remodeling, Adenotsin®.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2016; 15(6): 39–45
http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-6-39-45

АД — артериальное давление, АКШ — аортокоронарное шунтирование, ВАБК — внутриаортальная балонная контрпульсация, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КДР — конечно-диастолический размер, КСР — конечно-систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, НАД — никотинамидадениндинуклеотид, НАД/НАДН — редокс-потенциал, нд — недостоверно, НУП — натрийуретические пептиды, NTproBNP — N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, САС — симпатоадреналовая система, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Введение

Хирургическое лечение играет ведущую роль в лечении больных ишемической болезнью сердца (ИБС), а после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) со значительным поражением коронарного русла до сих пор имеет преимущество операция аортокоронарного шунтирования (АКШ). Операция АКШ у больных, перенесших ИМ, снижает частоту смертельных исходов и повторных коронарных событий в течение 3 лет после оперативного вмешательства [1, 2]. Важнейшей задачей разработки своевременной и эффективной терапии гемодинамических расстройств и восстановления нормальной регуляции нейрогормональной системы кровообращения, основной предпосылкой благоприятного исхода кардиохирургических операций является устранение дисфункции левого желудочка (ЛЖ) у больных ИБС [2-5]. Развитие гипертрофии миокарда и ремоделирования ЛЖ, в т.ч. постинфарктного, снижение сократительной и диастолической функций сердца у больных ИБС тесно сопряжено с повышением плазменной активности ренина и концентрации альдостерона, накоплением фиброзной ткани в миокарде под влиянием ангиотензина II [6-10], нарушением метаболизма никотинамидадениндинуклеотида (НАД) и редокс-потенциала (НАД/НАДН) [11-14]. Показано, что альдостерон, активируя соответствующие рецепторы на мембране кардиомиоцитов, эндотелиальных клеток и фибробластов сердца человека, увеличивает синтез коллагена и стимулирует пролиферацию фибробластов, индуцируя таким образом процессы миокардиального фиброза и повышая жесткость миокарда [6-8]. В качестве маркера выраженности хронической сердечной недостаточности (ХСН), а также прогноза риска развития осложнений при кардиохирургических вмешательствах выбрано определение содержания биологически неактивного N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в плазме, уровень которого с одной стороны отражает активность синтеза натрийуретических пептидов (НУП) *de novo*, а с другой является более кардиоспецифичным маркером, чем полноразмерный НУП [15-16]. При этом НУП являются физиологическими антагонистами компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС): повышение активности РААС способствует повышению тонуса артериол, в т.ч. в почках, задержке натрия и воды в организме, уменьшению суточного количества мочи и повышению артериального давления (АД), НУП-выведению натрия и воды из организма, увеличению натрийуреза и диуреза, понижению АД [6-8, 16-17]. Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности медикаментозной профилактики и послеоперационной защиты миокарда у больных ИБС со сниженной функцией ЛЖ путем одновременного воздействия на различные системы миокарда, играющие важную роль в прогрессировании ремоделирования сердца: системы РААС и мозгового НУП, НАД/НАДН плазмы и системы коллагена.

Материал и методы

Дизайн клинического исследования

В исследование включены 103 больных ИБС и артериальной гипертонией, средний возраст которых — 56,2±6,7 лет (таблица 1). Критериями включения в исследование были: ИБС, осложненная ХСН II-IV функциональных классов (ФК) по NYHA (New-York Heart Association), с фракцией выброса (ФВ) ЛЖ <40%, высокий риск прогрессирования дисфункции ЛЖ и летально-

Таблица 1

Общая клиническая характеристика больных

Показатели	Группа сравнения, n=53	Основная группа, n=50
Мужчин/женщин	45/8	44/6
Возраст (лет)	58,6±6,8	56,4±6,4
ФК стенокардии		
III	28	26
IV	20	21
Без стенокардии	5	3
ИБС/Постинфарктный кардиосклероз	53/38	50/35
АКШ в анамнезе	4	5
Коронарное стентирование	5	6
Артериальная гипертония	51	48
Сахарный диабет	12	12
Постоянная форма ФП	9	9
Желудочковая экстрасистолия	7	8
ЧСС	86±4	90±6
АД, мм рт.ст.	145±5/85±6	149±6/87±4
Удвоенное произведение, индекс Опье, мм рт.ст.×уд./мин×10^{-2}	12,5±0,8	13,4±0,8
EuroSCORE, баллы	5,9±0,5	6,1±0,4
Общая сумма баллов по шкале ШОКС[#]	6,9±0,5	7,3±0,4
Средний ФК (NYHA)	2,7±0,2	2,8±0,2
КДР, см	6,9±0,5	7,1±0,4
КСР, см	5,8±0,2	6,0±0,2
ФВ ЛЖ, %	34,3±1,2	31,4±0,8
Глюкоза крови, ммоль/л	5,9±0,8	5,8±0,7
K^+ плазмы, Ммоль/л	4,7±0,4	4,8±0,4
Креатинин, мкмоль/л	90±12	96±10
Активность ренина, нг/мл/час	1,9±0,1	1,9±0,2
Альдостерон, пг/мл	198±20	201±18
NTproBNP, фмоль/мл	31,5±4,2	40,8±4,4
Проколлаген III, мг/мл	4,8±0,2	4,7±0,2
НАД/НАДН	0,76±0,05	0,71±0,05

Примечание: [#]Балльная оценка симптомов ХСН учитывает выраженность одышки (0 — нет, 1 — при нагрузке, 2 — в покое, изменение веса за последнюю неделю: 0 — нет, 1 — увеличился; жалобы на перебои в работе сердца: 0 — нет, 1 — есть; в каком положении находится в постели: 0 — горизонтально, 1 — с приподнятым головным концом (2+ подушки), 2 — плюс просыпается от удушья, 3 — сидя; набухание шейных вен: 0 — нет, 1 — лежа, 2 — стоя; хрипы в легких: 0 — нет, 1 — нижние отделы (до 1/3), 2 — до лопаток (до 2/3), 3 — над всей поверхностью легких; наличие ритма галопа: 0 — нет, 1 — есть; печень: 0 — не увеличена, 1 — до 5 см, 2 >5 см; отеки: 0 — нет, 1 — пастозность, 2 — отеки, 3 — анасарка; уровень САД: 0 >120, 1 — (100-120), 2 <100 мм рт.ст. Всего максимально больной может набрать 20 баллов (терминальная ХСН), 0 баллов — полное отсутствие признаков. По ШОКС ХСН баллы соответствуют: I ФК ≤3 баллов; II ФК =4-6 баллов; III ФК =7-9 баллов; IV ФК >9 баллов [1, 7]. Достоверных различий между показателями контрольной и основной групп не выявлено. ФП — фибрилляция предсердий, ЧСС — частота сердечных сокращений.

го исхода в течение года, отсутствие острых респираторных заболеваний (ОРЗ), наличие информированного согласия на участие в исследовании. Из исследования исключались больные с острыми коронарными событиями в течение 3 последних мес., с ОРЗ, декомпенсированным сахарным диабетом, клинически значимым хроническим обструктивным заболеванием легких, обострением болезней желудочно-кишечного тракта и печени, хронической почечной недостаточностью III степени, тяжелыми соматическими заболеваниями, онкологическими заболеваниями в анамнезе. Все больные после принятия решения и хирургической реваскуляризации в зависимости от проводимого лечения до и после операции АКШ — 86%, у 80% больных группы АКШ имело место поражение ≥3 сосудов, АКШ и протезирование аортального клапана — 12%, АКШ и протезирование митрального клапана — 2%, были в случайном порядке рандомизированы на 2 группы: группу сравнения составили больные, которым проводили плановую фармакотерапию за 2-3 сут. до операции и в течение 7 сут. после операции, а основную группу — больные, которым в дополнение к стандартной фармакотерапии внутривенно вводили 2 ампулы кардиотонического средства Аденоцина® (ООО ЕГВ-ФАРМА, Россия) в 70 мл 5% глюкозы, однократно в сут. в продолжение 3 сут. до операции и 7 сут. после операции. Плановая терапия включала поляризующую смесь, антибиотикотерапию, малые дозы селективных β-адреноблокаторов, антагонисты рецепторов к альдостерону, дезагреганты. Около половины больных обеих групп принимали статины. Части больных по показаниям назначались нитраты, мочегонные, антиаритмические препараты. По основным исходным клинико-демографическим ха-

Таблица 2

Изменения выраженности показателей больных
в отделении реанимации и интенсивной терапии после операции

Показатели	Группа сравнения	Основная группа
Время инфузии дофамина (≥10 мкг/кг/мин), часы	52±8	30±6**
Время инфузии адреналина (≥0,1 мкг/кг/мин), часы	22±2	5±2***
Применение ВАБК	1,2±0,1	0,2±0,2***
Длительность ИВЛ, часы	9±3	4±2**
Доза лазикса 2 сутки	40±12	5±3***
Креатинин крови 3 сутки, мкмоль/л	90±12	86±11
Apache II, 3 сутки (баллы)	9±3	3±2**
Apache II, 3 сутки (расчетный риск смерти)	8,8 (7,9-14,1)	4,9 (3,6-7,2)
Общий билирубин, мг/дл, 3 сутки	1,12±0,24	0,64±0,12**
Глюкоза крови, ммоль/л	5,2±1,0	5,4±0,7
K^+ плазмы, Ммоль/л	4,8±0,4	4,6±0,3
ЛП, см	4,3±0,4	3,8±0,3*
КДР, см	6,6±0,6	5,8±0,5
КСР, см	5,7±0,6	4,5±0,4**
ФВ, %	29,8±3,6	41,3±2,9**
Среднее давление в легочной артерии, мм рт.ст.	42±10	18±6**
Активность ренина, нг/мл/час	2,10±0,11	1,67±0,13**
Альдостерон, пг/мл	206±18	168±15**
NTproBNP, фмоль/мл	48,0±3,8	26,8±5,2**
НАД/НАДН	0,78±0,04	0,91±0,04***

Примечание: сравнение различий показателей между группами: * — p<0,05, ** — p<0,01, *** — p<0,001. ЛП — левое предсердие.

рактеристикам больных в дооперационном периоде существенных различий между группой сравнения и основной группой не выявлено (таблица 1), что определило возможность дальнейшего сравнения эффективности проводимой терапии.

Все больные прошли общеклиническое обследование, а также стандартный комплекс неинвазивных диагностических мероприятий: электрокардиографию (ЭКГ) в 12 стандартных отведениях, эхокардиографию в покое, оценивалась тяжесть состояния больного и построение прогноза больного во время лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии по шкале Apache 2 (**A**cute **P**hysiology **a**nd **C**hronic **H**ealth **E**valuation) по 12 параметрам клинических проявлений, фактор риска кардиохирургического вмешательства оценивался по шкале EuroSCORE и выраженность симптомов ХСН по шкале оценки клинического состояния (ШОКС). Определяли общепринятые параметры эхокардиографии — конечно-диастолический (КДР) и конечно-систолический (КСР) размеры ЛЖ, ФВ, размеры левого предсердия, среднее давление в легочной артерии. Всем больным проводили лабораторные обследования, включающие общие анализы венозной крови, взятой из локтевой вены по стандартной методике утром натощак не ранее чем через 12 ч после последнего приема пищи. Определяли глюкозу, креатинин, калий, натрий, общий билирубин. Содержание альдостерона определяли иммуноферментным методом (“Aldosterone EIA-KIT” производства “DSL-10-8600 Active”, США), мозгового НУП — иммуноферментным методом при помощи “Peptide Enzyme Immunjassay” производства “Peninsula Laboratories”. Погрешность результатов тестов не превышает 5%. Уровень НАД/НАДН определяли с использованием тест-системы Sigma-Aldrich. Содержание проколлаген III N-концевого пептида определяли системой “USCN” (“Life Science”, INC, США. Диапазон измерений 62,5-4,0 пкг/мл, чувствительность 26,5 пкг/мл.

При статистической обработке результатов использовали компьютерную программу Statistica 8.0. Рассчитывались значения средних величин (M), стандартные отклонения средних величин, 95% доверительный интервал, достоверность оценивали по критерию t Стьюдента. Нулевая гипотеза при сравнении групп отклонялась при уровне значимости <0,05.

Результаты

Перед началом лечения анамнестически-демографические показатели, клинический статус, степень нарушений центральной гемодинамики в исследуемых группах существенно не отличались между собой (таблица 1). Общая выраженность симптомов ХСН по шкале ШОКС составляла 6,9±0,2 и 7,2±0,3 баллов (недостоверно) в группе сравнения и в основной группе, соответственно (таблица 1), наблюдалась выраженная одышка и застойные явления в большом и малом кругах кровообращения. Исходная медиана плазменного уровня NT-proBNP у больных в группе сравнения составила 31,5 фмоль/мл — интерквартильный диапазон: 17,6-74,5 фмоль/мл, а в основной 40,8 пмоль/л — интерквартильный диапазон 18-78,9 фмоль/л при 5,1 фмоль/мл (2,6 пмоль/л — 10,0 фмоль/мл) у практически здоровых добровольцев. Снижение насосной функции сердца, сопровождае-

Таблица 3

Динамика изменения выраженности показателей через 7 сут.
после проведения хирургической реваскуляризации

Показатели	Группа сравнения	Основная группа
Одышка	1,4±0,2*	0,6±0,2
Хрипы	2,1±0,1*	0,8±0,1
Отеки	1,2±0,1	0,7±0,3***
Печень	1,3±0,2**	0,3±0,1***
ЧСС, уд./мин	80±2	72±6*
Общая сумма баллов по шкале ШОКС*	5,8±0,4**	4,2±0,4***
ФК стенокардии	2,0±0,2*	1,6±0,2**
ФК ХСН	2,50±0,20*	1,9±0,2**
ЛП, мм	41,0±2,7	44,8±1,8
КДР, мм	69,9±1,6	65,2±1,4*
КСР, мм	61,5±1,8	51,3±1,4*
ФВ, %	35,9±1,6*	46,7±1,4**
Глюкоза крови, ммоль/л	5,2±1,0	5,0±0,8
K^+ плазмы, Ммоль/л	4,8±0,4	4,8±0,2
Креатинин, мкмоль/л	89±11	84±10
Активность ренина, нг/мл/час	1,69±0,21	1,1±0,23**
Альдостерон, пг/мл	168±18	105±11**
NTproBNP, пг/мл	41,0±4,1	18,0±2,5**
Проколлаген III, мг/мл	4,69±0,21	3,75±0,23**
НАД/НАДН	0,74±0,04	0,94±0,04

Примечание: сравнение различий средних: * — p<0,05, ** — p<0,01, *** — p<0,001. ЛП — левое предсердие, ЧСС — частота сердечных сокращений.

мое снижением перфузии внутренних органов, приводило к увеличению высвобождения ренина юкстагломерулярным аппаратом почек и, соответственно, повышению ренина плазмы в ~10 раз относительно наблюдаемого у практически здоровых людей (0,2±0,1 нг/мл/ч). Содержание альдостерона повышалось в ≥6 раз (в норме 32±10 пкг/мл) на фоне резкого снижения НАД/НАДН плазмы на 37% и 39%, соответственно. Отмечается сильная обратная линейная корреляция между уровнем NT-proBNP и НАД/НАДН плазмы (r=-0,83, p<0,0001), слабая положительная между уровнем NT-proBNP и ренином (r=0,57, p<0,05) и ее отсутствие с уровнем альдостерона (r=0,38, p>0,02). Применение Аденоцина® в течение 3 сут. до АКШ в рамках предоперационной подготовки позволяет достичь среднего повышения уровня ФВ с 31,4±3,4% до 38,1±3,4% (на 21%): при исходном значении 40,4±2,3 (40,1-44,9) на 14,2%, при исходном уровне 35,6±2,4 (диапазон 31,2-38,9) — на 22,8%, при ФВ 24,9±2,9 (диапазон 20,7-29,1%) на 43% и у больных с исходной ФВ <20% (17,9±4,1) на 33%. В результате на фоне проведенной предоперационной подготовки Аденоцином® после операции АКШ продолжительность искусственного вентилирования легких, ассоциированная с сердечно-легочной недостаточностью, темп отделяемого по дренажам, длительность и частота применения инотропной поддержки сократились на 44%, 37%, 42% и 33% относительно наблюдаемых в группе сравнения (таблица 2). Практически не было необходимости использовать внутрибаллонную контрпульсацию (ВАБК) для устранения декомпенсации СН. Потребность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии уменьшилась на 22 ч, а общий госпитальный период в основной группе сократился на 21% по сравнению с группой сравнения, летальность снизилась на 67%, заметно снижается риск неврологических осложнений и расчетный риск смерти на 2 сут. после операции. Среди осложнений в группе сравнения наблюдались пароксизмы фибрилляции предсердий в 12,7% случаев, острая дыхательная и сердечно-легочная недостаточность в 27,4%, медиастинит в 11% случаев, которые не наблюдались в основной группе. Особо следует подчеркнуть нормализацию под влиянием Аденоцина® давления в легочной артерии на 3 сут. после операции и повышение ФВ при сокращении КСР на 25% и КДР на 17%, тогда как в группе сравнения существенного снижения размеров не выявлено (таблица 2). Стандартная терапия в группе сравнения не нормализует уровень НАД/НАДН, альдостерона и ренина в первые 3 сут., тогда как под влиянием Аденоцина® уровень НАД/НАДН повышается на 28%, содержание альдостерона снижается на 16% и ренина на 16%, что сопровождается снижением уровня NT-proBNP на 34% в отличие от его повышения на 52% в группе сравнения. На фоне

терапии Аденоцином®, обладающим положительным инотропным и противоспалительным действием — восстанавливается баланс про- и противоспалительных цитокинов [11-12, 18]; нормализуются биоэнергетические процессы в миокарде, ткани печени и мозга [14, 19-20] у больных ИБС с дисфункцией ЛЖ в послеоперационном периоде (на 7 сут.), что приводит к стабилизации АД на 2-3 сут. после перевода из реанимационного отделения — 120/80 мм рт.ст. при исходной гипотонии или тенденции к гипотонической реакции, нормализации ритма при тенденции к нарушению или тахикардии, уменьшению выраженности одышки на 69% (в контрольной группе на 23%), застойных явлений в малом круге кровообращения на 72% (в группе сравнения на 20%), в большом круге — отеков на 74% (в группе сравнения на 12%), и размеров печени на 82% (в группе сравнения на 49%). В результате средний ФК ХСН (NYHA) уменьшался на 32%, а в группе сравнения — на 9%, что подтверждается относительно меньшим снижением маркера ХСН NT-proBNP и НАД/НАДН (таблица 3). Содержание альдостерона в крови снижается на 49%, а уровень ренина — на 48%, содержание проколлагена III уменьшается на 21%. Снижение уровня циркулирующего альдостерона указывает на восстановление при терапии Аденоцином® водно-солевого гомеостаза. В группе сравнения содержание этих показателей после лечения существенно не отличается от исходного. Аденоцин® хорошо переносится больными, нежелательных эффектов при применении препарата не зарегистрировано.

Обсуждение

Применение Аденоцина® впервые позволяет воздействовать и восстанавливать НАД/НАДН, и тем самым блокировать сигнал гипертрофической реакции путем шунтирования прогипертрофического протеинкиназы Б (AKT1)-сигнального механизма и поддержания активности антигипертрофического AMP-активируемой киназы, сиртуин (Silent Informational Regulator T)- и поли-АДФ-рибозы полимеразы 1-зависимых сигнальных путей [11, 13-14]. Предполагается, что введение НАД блокирует гипертрофический ответ миокарда, поддерживая баланс между прогипертрофическим AKT-сигнальным механизмом, активируемым нейрогормональными факторами и антигипертрофическим активируемым AMP-киназой и сиртуин-зависимым сигнальными каскадами, падение активности которых связано с нарушениями в системе энергетического обеспечения, прежде всего со снижением НАД/НАДН и уровня НАД, сдвигами в сторону преобладания скорости распада макроэргических фосфатов над их синтезом [13-14]. Применение Аденоцина®, содержащего НАД, впервые позволяет восстанавливать НАД/НАДН и тем самым блокировать агонистмедиируемую гипертрофию сердца с переходом в дилатацию, восстанавливать биоэнергетический гомеостаз и повышать резистентность к окислительному стрессу. Активность НАД-зависимых самозащитных механизмов клетки нормализует активность сиртуинов купировать истощение ядерного пула НАД с последующим запуском процессов апоптоза и некроза клетки. Аналогичные защитные НАД-зависимые механизмы показаны для клеток почек и нейронов [11, 14, 19-20]. Таким образом, синергизм в действии сердечного гликозида, β-ацетилдигоксина, НАД и инозина в Аденоцине® обеспечивает сдвиг сигнальных каскадов с прогипертрофического на антигипертрофический путь, что лежит в основе выраженного положительного гемодинамического эффекта Аденоцина® при ХСН и позволяет купировать прогрессирование гипертрофии (дегенеративной, патологической) миокарда, обращать структурно-геометрические перестройки и индуцировать деремоделирование сердца. Важно отметить, что чем выраженнее дисфункция ЛЖ, тем выше эффективность Аденоцина®. При ишемических/реперфузионных поражениях миокарда после проведенной хирургической реваскуляризации сердца Аденоцин®, в отличие от стандартной терапии, повышает активность супероксоддисмутазы, каталазы и глутатионпероксидазы плазмы, эритроцитов и тромбоцитов и снижает скорость продукции суперокислительного аниона и перекиси водорода в тромбоцитах [18]. При этом в отличие от уровня альдостерона уровень НАД/НАДН коррелирует с изменением признанного маркера выраженности ХСН NT-proBNP. Ранее у больных с ФВ ЛЖ >50%, у которых была показана ассоциация уровня альдостерона в сыворотке и ремоделированием ЛЖ, но не с отношением альдостерон-ренин [16]. Таким образом, применение Аденоцина® значительно повышает эффективность медикаментозной защиты миокарда при кардиохирургических вмешательствах у больных ИБС с выраженной дисфункцией ЛЖ, что позволяет значительно снизить частоту развития послеоперационных осложнений и существенно улучшить гемодинамику сердца, нормализовать активность РААС и редокс-потенциал крови у данного контингента больных.

Заключение

Включение кардиотонического средства Аденоцина® в фармакотерапию больных в процессе подготовки к операции в дозе 2 ампулы внутривенно капельно в течение 3 сут. до операции и последующим 7-суточным курсом в той же дозе после операции у больных ИБС с дисфункцией ЛЖ оказывает выраженное положительное влияние на симптомы ХСН, инициирует деремоделирование

сердца — существенно уменьшает КСР и повышает ФВ, снижает уровень легочной гипертензии, существенно сокращает длительность искусственного вентилирования легких, сроки инотропной поддержки, длительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии. Показано, что уровень NT-proBNP в плазме отрицательно связан с величиной ФВ ЛЖ (r=-0,69; p<0,01) и НАД/НАДН (r=-0,89; p=0,0001) у больных ИБС с дисфункцией ЛЖ. На фоне лечения Аденоцином® происходит существенное снижение уровня NT-проBNP на 7 сут. после операции на 55% и подтверждает более значимую разгрузку миокарда у больных основной группы по сравнению с группой сравнения и благоприятный прогноз лечения. В группе сравнения уровень NT-проBNP на 7 сут. существенно не изменяется. Наблюдаемое под влиянием Аденоцина® повышение НАД/НАДН, снижение уровня ренина и альдостерона одновременно со снижением проколлагена III типа указывает на купирование и обращение гипертрофии сердца, развития интерстициального фиброза, снижение ригидности миокарда, уменьшение внутриклубочковой гипертензии. Полученные данные позволяют рекомендовать включение Аденоцина® в предоперационную подготовку и послеоперационную терапию при кардиохирургических операциях.

Литература

1. Bockeria LA, Alshibaya MM, Bendeliani NG, et al. Secondary prevention of cardiovascular complications in the late period after surgical treatment of ischemic heart disease in the context of practical health service. Clin Physiol Circulation 2011; 4: 69-75. Russian (Бокерия Л.А., Алшибая М.М., Бенделиани Н.Г. и др. Вторичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений в отдаленном периоде после хирургического лечения ишемической болезни сердца в условиях практического здравоохранения. Клиническая физиология кровообращения 2011; 4: 69-75).
2. Bokeria LA, Busiashvili Ilu, Alshibaya MM, et al. Treatment of patients with coronary heart disease and postinfarction rupture of interventricular septum: actual questions at present. Cardiology & Cardiovascular Surgery 2012; 1: 5-12. Russian (Бокерия Л.А., Бузиашвили Ю.И., Алшибая М.Д. и др. Лечение больных ишемической болезнью сердца с постинфарктным разрывом межжелудочковой перегородки: актуальные вопросы на современном этапе. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2012; 1: 5-12).
3. Cannata A, Camparini L, Sinagra G, et al. Pathways for salvage and protection of the heart under stress: novel routes for cardiac rejuvenation. Cardiovasc Res 2016; 111: 142-53.
4. Kunadian V, Pugh A, Zaman AG, et al. Percutaneous coronary intervention among patients with left ventricular systolic dysfunction: a review and meta-analysis of 19 clinical studies. Coron Artery Dis 2012; 23(7): 469-79.
5. Hamad MAS, van Straten AHM, Schonberger JPAM, et al. Preoperative ejection fraction as a predictor of survival after coronary artery bypass grafting: comparison with a matched general population. J Cardiothoracic Surgery 2010; 5: 29-40.
6. Zannad F. Aldosterone and heart failure. Hypertension 2014; 16: 98-102.
7. Lange JM. Discontinuation of renine angiotensine aldosterone blockade system did not reduced post coronary surgery renal failure. Int J Cardiovasc Res 2015; 4: 6-12.
8. Edelman F, Tomachitz A, Wachter R, et al. Serum aldosterone and its relationship to left ventricular structure and geometry in patients with preserved left ventricular ejection fraction. Eur Heart J 2012; 33 (2): 203-12.
9. Tziakas DN, Chalikias GK, Stakos D, et al. Independent and additive prognostic ability of serum carboxy-terminal telopeptide of collagen type-I in heart failure patients: a multi-marker approach with high-negative predictive value to rule out long-term adverse events. European. J Cardiovasc Prevention & Rehabilitation 2012; 19: 62-71.
10. Lopez B, Gonzalez A, Hermida N, et al. Myocardial fibrosis in chronic kidney disease: potential benefits of torasemide. Kidney Int 2008; 74(suppl 111): S19-23.
11. Sukoyan GV, Oganov RG. Signal mechanisms of cardioprotection and new strategies for heart failure prevention and treatment. Profilac Medicine 2012; 15(2): 23-32). Russian (Сукоян Г.В., Оганов Р.Г. Сигнальные механизмы кардиопротекции и новые стратегии превенции и лечения сердечной недостаточности. Профилактическая медицина 2012; 15(2): 23-32).
12. Donetskaya OP, Tulupova VA, Shuldeshova NV, et al. Pharmacological correction of plasma redox-potential and endothelial dysfunction in ischemic heart failure. Cardiovascular Therapy and Prevention 2012; 11(1): 54-8. Russian (Донецкая О.П., Тулупова В.А., Шульдешова Н.В. и др. Фармакоррекция редокс-потенциала плазмы и дисфункции эндотелия при сердечной недостаточности, обусловленной ишемической болезнью сердца. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2012; 11(1): 54-8).
13. Pillai VB, Sundaresan NR, Kim G, et al. Exogenous NAD blocks cardiac hypertrophic response via activation of the SIRT3-LKB1-AMP-activated kinase pathway. J Biol Chem 2010; 3133-44.
14. Houtkooper RH, Auwerx J. Exploring the therapeutic space around NAD^+. JCB 2012; 199(2): 205-9.
15. Fima M, Guido B, Paul McK, et al. Pro–B-Type Natriuretic $Peptide_{1–108}$ Circulates in the General Community: Plasma Determinants and Detection of Left Ventricular Dysfunction. JACC 2011; 57: 1386-95.
16. Tomaschitz A, Marz W, Pilz S, et al. Aldosterone/renin ratio determines peripheral and central blood pressure values over a broad range. JACC 2010; 55: 2171-80.
17. Guggilam A, Cardinale JP, Mariappan N, et al. Central TNF inhibition in attenuated neurohumoral excitation in heart failure: a role of superoxide and nitric oxide. Basic Res Cardiol 2011; 106(2): 273-86.
18. Bockeria LA, Malikov VE, Arzymanyan MA, et al. Rational pharmacological correction of the systemic inflammatory response syndrome in patients with decrease contractile function. Bull. Cardiovasc Surgery. Hematologia 2008; 2: 45-53. Russian (Бокерия Л.А., Маликов В.Е., Арзуманян М.А. и др. Рациональная фармакоррекция синдрома системного воспалительного ответа у больных со сниженной сократительной функцией сердца. Бюлл сердечно-сосудистой хирургии. Гематология 2008; 2: 45-53).
19. Verdin E. NAD^+ in aging, metabolism, and neurodegeneration. Science 2015; 350(6265): 1208-13.
20. Wang S, Xing Z, Vosler PS, et al. Cellular NAD Replenishment Confers Marked Neuroprotection Against Ischemic Cell Death Role of Enhanced DNA Repair. Stroke 2008 39(9): 2587-95.