

DOI 10.52727/2078-256X-2022-18-1-46-55

## Влияние инъекционного метопролола на фоне высокодозной терапии статинами на некоторые маркеры раннего ремоделирования миокарда при остром коронарном синдроме

И.Д. Астраханцева<sup>1, 2</sup>, К.Ю. Николаев<sup>1, 3</sup>, А.С. Воробьев<sup>1, 2</sup>,  
И.А. Урванцева<sup>1, 2</sup>, Л.В. Коваленко<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Бюджетное учреждение высшего образования ХМАО – Югры  
«Сургутский государственный университет»  
628400, Россия, г. Сургут, просп. Ленина, 1

<sup>2</sup> Бюджетное учреждение ХМАО – Югры «Окружной кардиологический диспансер  
«Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии»»  
628412, Россия, г. Сургут, просп. Ленина, 69/1

<sup>3</sup> Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины –  
филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения  
«Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики  
Сибирского отделения Российской академии наук»  
630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

Цель исследования – оценка влияния инъекционного тартрата метопролола, введенного перед чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ), в сочетании с длительным применением аторвастатина в высокой дозе на динамические изменения биохимических и ультразвуковых маркеров, а также исходы раннего ремоделирования миокарда у больных острым инфарктом миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST. **Материал и методы.** В проспективное рандомизированное клиническое исследование включено 136 больных ИМ. Сроки проведения исследования –  $35 \pm 5$  (от 30 до 40) суток от момента госпитализации в стационар. В первую группу (контроль) вошли пациенты, которые получали стандартное интервенционное и медикаментозное лечение на госпитальном и амбулаторном постинфарктных этапах. Во вторую группу (воздействие) включены лица, которые однократно получили внутривенную инъекцию тартрата метопролола перед ЧКВ с последующим переходом на пероральный метопролола сукцинат на системной основе. Эти пациенты, так же как и в первой группе, регулярно получали все компоненты базисной медикаментозной терапии, включая аторвастатин в дозе 80 мг в сутки на протяжении одного месяца от начала ИМ. На 1–2-е сутки ИМ и через месяц у больных оценивался плазменный уровень биохимических биомаркеров; на 1-е, 10-е сутки и через один месяц – ультразвуковые маркеры с использованием эхокардиографии. По завершении наблюдения проанализированы клинико-инструментальные исходы постинфарктного ремоделирования миокарда. **Результаты.** По завершении исследования нами подтверждена гипотеза о том, что применение однократной внутривенной инъекции тартрата метопролола (5–15 мг) при остром ИМ перед ЧКВ на фоне аторвастатина в высокой дозе (80 мг/сут) на протяжении одного месяца от начала ИМ эффективно в отношении профилактики раннего ремоделирования миокарда, которую мы оценивали по динамике ультразвуковых маркеров, а также по плазменной активности ключевых биохимических маркеров в сравнении с контрольной группой больных. **Заключение.** Применение однократной внутривенной инъекции тартрата метопролола в острой фазе ИМ на фоне аторвастатина в высокой дозе на протяжении одного месяца от начала ИМ является высокоэффективным фармакологическим методом профилактики формирования раннего постинфарктного ремоделирования миокарда. **Финансирование:** 1. Государственное задание № 122031700094-5, НИИ терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения РАН», Новосибирск, Российская Федерация; 2. Государственное задание (2021–2023 гг.): «Профиль метилирования ДНК у коренного и пришлого населения Югры как эпигенетический биомаркер возраст-ассоциированной сердечно-сосудистой патологии и возможности ее персонализированной ранней диагностики», Научно-образовательный центр, Медицинский институт, БУ ВО ХМАО – Югры «Сургутский государственный университет», Сургут, Российская Федерация.

**Ключевые слова:** метопролола тартрат, инфаркт миокарда, раннее ремоделирование миокарда, биохимические маркеры, ультразвуковые маркеры.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Автор для переписки:** Астраханцева И.Д., e-mail: astrakirina@yandex.ru

**Для цитирования:** Астраханцева И.Д., Николаев К.Ю., Воробьев А.С., Урванцева И.А., Коваленко Л.В. Влияние инъекционного метопролола на фоне высокодозной терапии статинами на некоторые маркеры раннего ремоделирования миокарда при остром коронарном синдроме. *Атеросклероз*, 2022; 18 (1): 46–55. doi: 10.52727/2078-256X-2022-18-1-46-55

## Influence of injected metoprolol and high-dosage statin therapy on some markers of early myocardial remodeling in acute coronary syndrome

I.D. Astrakhantseva<sup>1,2</sup>, K.Yu. Nikolaev<sup>1,3</sup>, A.S. Vorobev<sup>1,2</sup>,  
I.A. Urvantseva<sup>1,2</sup>, L.V. Kovalenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup> BI HE of KhMAO – Yugra «Surgut State University»  
628400, Russia, Surgut, Lenin av., 1

<sup>2</sup> BI of Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug – Yugra «District Cardiological Dispensary  
“Center for Diagnostics and Cardiovascular Surgery”»  
628412, Russia, Surgut, Lenin av., 69/1

<sup>3</sup> Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Branch of the Institute  
of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences  
630089, Russia, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1

Aim of the study was to evaluate of the effect of intravenous metoprolol tartrate administered before percutaneous coronary intervention (PCI), in combination with long-term use of high-dose atorvastatin, on dynamic changes in biochemical and ultrasound markers, as well as on the outcomes of early myocardial remodeling in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (MI). **Material and methods.** A prospective randomized clinical trial included 136 patients with MI. The terms of the study were  $35 \pm 5$  (from 30 to 40) days from the moment of admission to the hospital. The first group (control) included patients who received standard interventional and drug treatment at the hospital and outpatient post-infarction stages. The second group (exposure) included individuals who received a single intravenous injection of metoprolol tartrate before PCI, followed by a switch to oral metoprolol succinate on a systemic basis. These patients, as well as in the first group, regularly received all components of the basic drug therapy, including atorvastatin at a dose of 80 mg per day for one month from the onset of MI. On the 1st-2nd day of MI and a month later, plasma levels of biochemical biomarkers were assessed in patients; on the 1st, 10th day and one month later, ultrasound markers were evaluated using echocardiography. Upon the follow-up clinical outcomes of post-infarction myocardial remodeling were analyzed. **Results.** We confirmed that the use of a single intravenous injection of metoprolol tartrate (5–15 mg) in acute myocardial infarction before PCI against the background of high-dose atorvastatin (80 mg/day) for one month from the onset of myocardial infarction demonstrated convincing efficacy in relation to the prevention of early myocardial remodeling, which we assessed by the dynamics of ultrasound markers, as well as by the plasma activity of all three key biochemical markers in comparison with the control group of patients. **Conclusions.** The use of a single intravenous injection of metoprolol tartrate in the acute phase of MI against the background of high-dose atorvastatin for one month from the onset of MI is a highly effective pharmacological method for preventing the formation of early post-infarction myocardial remodeling. **Financing:** 1. State Assignment No. 122031700094-5, Research Institute of therapy and preventive medicine – branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution «Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences», Novosibirsk, Russian Federation; 2. State Assignment (2021–2023): «DNA methylation profile in indigenous and alien population of Yugra as an epigenetic biomarker of age-associated cardiovascular pathology and possibility of its personalized early diagnostics», Scientific and Educational Center, Medical Institute, Budgetary Institution of Higher Education of Khanty-Mansi Autonomous District – Yugra «Surgut State University», Surgut, Russian Federation.

**Keywords:** metoprolol tartrate, myocardial infarction, early myocardial remodeling, biochemical markers, ultrasound markers.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Correspondence:** Astrakhantseva I.D., e-mail: astrakirina@yandex.ru

**Citation:** Astrakhantseva I.D., Nikolaev K.Yu., Vorobev A.S., Urvantseva I.A., Kovalenko L.V. Influence of injected metoprolol and high-dosage statin therapy on some markers of early myocardial remodeling in acute coronary syndrome. *Atherosclerosis*, 2022; 18 (1): 46–55. [In Russian]. doi: 10.52727/2078-256X-2022-18-1-46-55

## **Введение**

Инфаркт миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST на электрокардиограмме является наиболее тяжелой острой формой ишемической болезни сердца (ИБС), которая сопряжена с высокими кардиоваскулярными рисками у пациентов как на госпитальном, так и на отдаленных постинфарктных этапах [1]. Существенную роль в патогенезе и патоморфологической картине миокарда в острой фазе его инфаркта играет зона некроза. Размер и состояние последней определяются рядом внутренних и внешних факторов: 1) растяжение зоны некроза миокарда, связанное с его ишемическим повреждением; 2) распространение зоны некроза миокарда вследствие развития новых инфарцированных участков; 3) миокардиальное воспаление и стресс; 4) реперфузионное повреждение на фоне оперативного лечения (чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), аортокоронарное шунтирование) [2].

Перечисленные процессы взаимосвязаны и оказывают потенцирующий эффект на дополнительное увеличение площади повреждения миокарда, его дискинезию, истончение рубца и, в результате, формирование ремоделирования миокарда. Принято выделять раннее (от острого периода ИМ до одного месяца) и позднее (4–6 месяцев) постинфарктное ремоделирование миокарда. Этот комплексный патофизиологический феномен при отсутствии своевременной коронарной реперфузии и базисной терапии манифестирует в виде сердечной недостаточности у обсуждаемой категории пациентов [3].

По этим причинам обоснованным решением данной проблемы является защита миокарда у больных острым ИМ посредством применения кардиопротекторных вмешательств. За последние годы предпринимались различные попытки интервенционного и физического пре- и посткондиционирования миокарда, а также фармакологической кардиопротекции различными лекарственными препаратами [4, 5].

В настоящее время (2017–2021 гг.) появились данные о новых свойствах тартрата метопролола, которые характеризуются ограничением зоны некроза миокарда, уменьшением его ишемического/реперфузионного повреждения, интрамурального воспаления, гемодинамической нагрузки на инфарцированные и смежные сегменты, что суммарно приводит к замедлению постинфарктного ремоделирования миокарда. Известны также подобные эффекты высоких доз статинов на перечисленные патофизиологические процессы в острой фазе ИМ и на постинфарктном этапе; при этом комбинирован-

ные фармакологические эффекты тартрата метопролола на фоне высокой дозы аторвастатина подробно не изучались [6–8].

Таким образом, целью исследования явилась оценка влияния инъекционного тартрата метопролола, введенного перед ЧКВ, в сочетании с длительным применением аторвастатина в высокой дозе, на динамические изменения биохимических и ультразвуковых маркеров, а также исходы раннего ремоделирования миокарда у больных острым ИМ с подъемом сегмента ST на электрокардиограмме.

## **Материал и методы**

В проспективное рандомизированное клиническое исследование включено 136 больных ИМ, которые поступали в приемное отделение БУ ХМАО – Югры «Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии» – клиническую базу кафедры кардиологии Медицинского института БУ ВО ХМАО – Югры «Сургутский государственный университет» с 2014 по 2019 г. Сроки проведения исследования –  $35 \pm 5$  (от 30 до 40) суток от момента госпитализации в стационар. Все 136 лиц предоставили письменное информированное согласие о включении в исследование. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом клиники, положения которого соответствовали международным требованиям биомедицинской этики, национального стандарта Российской Федерации о надлежащей клинической практике и Хельсинкской декларации.

Критерии включения: острый ИМ с подъемом сегмента ST кардиограммы; возраст 30–70 лет; классы I–II по Киллипу острой левожелудочковой недостаточности (ОЛЖН).

Критерии исключения: атриовентрикулярная блокада I–III степени; полная блокада ножек пучка Гиса; искусственный водитель ритма; классы ОЛЖН III или IV по Киллипу; нарушения системной гемодинамики; бронхообструктивные заболевания; симптомная болезнь периферических артерий; отказ пациента от участия в исследовании; непереносимость йод-содержащих контрастных веществ, препаратов группы статинов, бета-адренергических блокаторов.

В соответствии с особенностями проводимой терапии обследованные разделены на две группы методом рандомизации случайными числами. В первую группу вошли пациенты, которые согласно актуальным клиническим рекомендациям после системного тромболизиса и/или ЧКВ [9] получали базисную медикаментозную терапию на госпитальном и амбулатор-

ном постинфарктном этапах. Во вторую группу включены лица, которые однократно получили на этапе приемного отделения внутривенную инъекцию гартрата метопролола в дозе 5–15 мг под контролем артериального давления и частоты сердечных сокращений перед ЧКВ, с последующим переходом на сукцинат метопролола в таблетированной форме (25–100 мг/сут) на системном уровне; эти пациенты, так же как больные первой группы, регулярно получали все компоненты базисной медикаментозной терапии, включая аторвастатин в дозе 80 мг в сутки на протяжении одного месяца от начала ИМ.

В качестве компонента лабораторной диагностики на 1-е и 2-е сутки, а также через 30–40 дней от начала ИМ у всех обследованных проведена оценка плазменного уровня биохимических маркеров ремоделирования миокарда (высокочувствительный тропонин Т (вч-ТнТ), тест-система Roche Elecsys, Швейцария; аминотерминальный фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), Roche Cobas, Швейцария; высокочувствительный С-реактивный протеин (вч-СРП), Siemens Immulite 1000, Германия). Референсными считали содержание вч-ТнТ до 1,0 нг/мл, вч-СРП до 3,0 мг/л, NT-proBNP до 125 пг/мл.

В качестве компонента инструментальной диагностики на 1-е, 2-е и 10-е сутки лечения после ЧКВ в блоке интенсивной терапии и кардиологическом стационаре, а также через один месяц после выписки выполнялось эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование на ультразвуковых аппаратах с кардиопакетами IE33 (Philips, Голландия) и Vivid E9 XDclear (General Electric, США). По международным критериям [10] и динамике ультразвуковых маркеров раннего ремоделирования миокарда оценивали его наличие с учетом увеличения индексированного на площадь тела конечно-диастолического объема (иКДО) левого желудочка (ЛЖ) сердца на 20 % и более от исходных значений, нарастания индекса конечно-систолического объема (иКСО) ЛЖ до 35 мл/м<sup>2</sup> и более, снижения фракции выброса (ФВ) ЛЖ менее 40 %.

В случае нормального распределения подсчитывали среднее значение ( $M$ ), стандартное отклонение ( $SD$ ) и представляли в виде  $M \pm SD$ , при сравнении двух нормально распределенных выборок использовали  $t$ -тест Стьюдента. В случаях распределения данных, отличного от нормального, вычисляли медиану ( $Me$ ), 25 % и 75 % процентиля и представляли в виде  $Me [25 \%; 75 \%]$ , различия между непараметрическими показателями оценивали методами Вилкоксона, Манна – Уитни, однофакторного дисперсионного анализа Фридмана. Сопряжен-

ность категориальных показателей оценивали с помощью критерия  $\chi^2$ . Для всех статистических техник уровень достоверности различий принимали при значениях  $p < 0,05$ .

## Результаты

Достоверных различий по гендерным, возрастным, коморбидным показателям, а также по характеристикам ИМ между двумя группами не установлено (табл. 1), так же как по параметрам фармакоинвазивного лечения инфаркт-зависимых коронарных артерий (ИЗКА) (табл. 2).

При анализе эхокардиографических данных (табл. 3) мы сфокусировались на изучении трех ключевых ультразвуковых маркеров ремоделирования миокарда в острой фазе ИМ и в раннем постинфарктном периоде – иКДО ЛЖ, иКСО ЛЖ и ФВ ЛЖ. Так, по исходной величине иКДО ЛЖ группы не различались. Динамика дилатации камеры ЛЖ при увеличении его иКДО была достоверной в первой группе и составила в среднем 3 [–2; 12] мл/м<sup>2</sup> ( $p = 0,0001$ ), но без существенных изменений во второй группе пациентов ( $p = 0,56$ ). При попарном сравнении показателей иКДО ЛЖ на каждом этапе эхокардиографии нами не выявлено различий показателей в первые ( $p = 0,92$ ) и во вторые ( $p = 0,40$ ) сутки, однако найдены достоверные различия через один месяц исследования ( $p = 0,02$ ).

Исходные значения иКСО ЛЖ не имели значимых различий ( $p = 0,48$ ), нами установлен тренд к статистической достоверности различий иКСО ЛЖ между группами на вторые сутки ( $p = 0,049$ ), при этом через один месяц показатели иКСО ЛЖ в двух группах значимо различались ( $p = 0,005$ ). Динамика иКСО ЛЖ от первых суток ИМ до одного месяца исследования оказалась отчетливо и достоверно разнонаправленной: в первой группе установлено увеличение данного показателя на 8 [0; 11] мл/м<sup>2</sup> ( $p = 0,001$ ), в то время как у пациентов второй группы иКСО ЛЖ уменьшился на 5 [0; 8] мл/м<sup>2</sup> ( $p = 0,004$ ).

Аналогично с исходными показателями объемов ЛЖ в первые сутки величины ФВ ЛЖ в обеих группах существенно не различались ( $p = 0,33$ ). При этом нами выявлены значимые различия величин ФВ ЛЖ на вторые сутки ( $p = 0,02$ ) и через один месяц наблюдения ( $p = 0,008$ ). Изменение значений ФВ ЛЖ в процессе исследования (подобно динамике показателей иКСО ЛЖ) также оказалось разнонаправленным: со снижением на  $4 \pm 7$  мл/м<sup>2</sup> ( $p = 0,009$ ) в группе 1 и увеличением ФВ ЛЖ на  $6 \pm 5$  мл/м<sup>2</sup> ( $p = 0,001$ ) в группе 2.



Таблица 1

## Клиническая характеристика больных острым ИМ

Table 1

## Clinical characteristics of patients with acute myocardial infarction

Показатель	Группа 1, n = 68	Группа 2, n = 68	p
Пол, n (%):			
мужской	61 (89,7)	59 (86,8)	> 0,05
женский	7 (10,3)	9 (13,2)	> 0,05
Возраст, лет	56,7 ± 8,7	56,5 ± 7,7	> 0,05
Локализация ИМ, n (%):			
передняя стенка ЛЖ	29 (42,6)	36 (52,9)	> 0,05
задняя стенка ЛЖ	39 (57,4)	32 (47,1)	> 0,05
вовлечение боковой стенки ЛЖ	18 (26,5)	19 (27,9)	> 0,05
Время от начала болевого синдрома, n (%):			
1–3 ч	37 (54,4)	37 (54,4)	> 0,05
3–12 ч	31 (45,6)	31 (45,6)	> 0,05
ОЛЖН по Киллипу, n (%):			
класс I	65 (95,6)	62 (91,2)	> 0,05
класс II	3 (4,4)	6 (8,8)	> 0,05
Гипертоническая болезнь, n (%)	53 (77,9)	56 (82,4)	> 0,05
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	11 (16,2)	14 (20,6)	> 0,05
Острый коронарный синдром в анамнезе, n (%)	7 (10,3)	12 (17,7)	> 0,05
Ожирение, n (%)	24 (35,3)	29 (42,7)	> 0,05
Курение, n (%)	41 (60,3)	38 (55,9)	> 0,05

Таблица 2

## Фармакоинвазивное коронарное лечение у пациентов в острой фазе ИМ

Table 2

## Pharmacoinvasive coronary treatment in patients in the acute phase of myocardial infarction

Показатель	Группа 1, n = 68	Группа 2, n = 68	p
Догоспитальный ТЛ перед ЧКВ, n (%)	23 (33,8)	26 (38,2)	> 0,05
Вспомогательное ЧКВ (после эффективного ТЛ), n (%)	15 (22,1)	16 (23,5)	> 0,05
Спасительное ЧКВ (после неэффективного ТЛ), n (%)	8 (11,8)	9 (13,2)	> 0,05
Первичное ЧКВ (без ТЛ), n (%)	45 (66,2)	43 (63,2)	> 0,05
ИЗКА, n (%):			
ПМЖВ ЛКА	26 (38,2)	33 (48,5)	> 0,05
ОВ ЛКА	14 (20,6)	10 (14,7)	> 0,05
ПКА	32 (47,1)	26 (38,2)	> 0,05
Ангиопластика со стентированием ИЗКА, n (%)	44 (64,7)	47 (69,1)	> 0,05
Прямое стентирование ИЗКА, n (%)	24 (35,3)	21 (30,9)	> 0,05
Протяженность стентированных сегментов, мм	24,0 [20,0; 37,0]	26,5 [24,0; 32,0]	> 0,05
Индекс SYNTAX, баллов	19,0 [12,0; 29,5]	19,0 [14,5; 23,8]	> 0,05

*Примечание.* ТЛ – системный тромболизис; ПМЖВ ЛКА – передняя межжелудочковая ветвь левой коронарной артерии; ОВ ЛКА – огибающая ветвь левой коронарной артерии; ПКА – правая коронарная артерия.

Далее нами проведен анализ содержания в плазме крови трех ключевых биомаркеров постинфарктного ремоделирования миокарда в динамике наблюдения – вч-ТнТ, вч-СРП и NT-проBNP (табл. 4). Исходно по концентрации вч-ТнТ группы не различались ( $p = 0,73$ ), при этом его уровень существенно вырос на вторые

сутки наблюдения и оказался достоверно выше в первой группе, чем во второй ( $p = 0,0008$ ). Динамика уровня вч-СРП и NT-проBNP оказалась подобной: отмечен резкий рост концентрации биомаркеров на вторые сутки от начала ИМ с последующим снижением к завершению наблюдения через один месяц. По уровню вч-СРП и

Таблица 3

## Ультразвуковые маркеры раннего ремоделирования миокарда

Table 3

## Ultrasound markers of early myocardial remodeling

Показатель	Группа 1, n = 68	Группа 2, n = 68	p
иКДО <sub>1</sub> ЛЖ, мл/м <sup>2</sup>	62 [58; 69]	62 [58; 70]	> 0,05
иКДО <sub>2</sub> ЛЖ, мл/м <sup>2</sup>	64 [59; 71]	63 [57; 69]	> 0,05
иКДО <sub>3</sub> ЛЖ, мл/м <sup>2</sup>	66 [60; 75]	62 [58; 67]	0,02
Δ иКДО <sub>1-3</sub> ЛЖ, p	< 0,01	> 0,05	
иКСО <sub>1</sub> ЛЖ, мл/м <sup>2</sup>	28 [25; 34]	30 [25; 37]	> 0,05
иКСО <sub>2</sub> ЛЖ, мл/м <sup>2</sup>	33 [27; 39]	29 [25; 34]	0,049
иКСО <sub>3</sub> ЛЖ, мл/м <sup>2</sup>	36 [27; 42]	26 [23; 31]	< 0,01
Δ иКСО <sub>1-3</sub> ЛЖ, p	< 0,01	< 0,01	
ФВ <sub>1</sub> ЛЖ, %	52 ± 8	51 ± 7	> 0,05
ФВ <sub>2</sub> ЛЖ, %	50 ± 9	53 ± 7	0,02
ФВ <sub>3</sub> ЛЖ, %	48 ± 9	56 ± 6	< 0,01
Δ ФВ <sub>1-3</sub> ЛЖ, p	< 0,01	< 0,01	

Примечание. Здесь и в табл. 4: 1, 2, 3 – величина показателя в первые, вторые сутки и через один месяц исследования соответственно; Δ – динамическое изменение показателя в процессе наблюдения.

Таблица 4

## Биохимические маркеры раннего ремоделирования миокарда

Table 4

## Biochemical markers of early myocardial remodeling

Содержание маркера	Группа 1, n = 68	Группа 2, n = 68	p
вч-ТнТ <sub>1</sub> , пг/мл	31 [19; 72]	40 [17; 102]	> 0,05
вч-ТнТ <sub>2</sub> , пг/мл	203 [130; 684]	87 [68; 145]	< 0,01
Δ вч-ТнТ <sub>1-2</sub> , p	< 0,01	< 0,01	
вч-СРП <sub>1</sub> , мг/л	5 [3; 7]	5 [4; 8]	> 0,05
вч-СРП <sub>2</sub> , мг/л	24 [16; 34]	11 [9; 14]	< 0,01
вч-СРП <sub>3</sub> , мг/л	4 [3; 5]	2 [1; 3]	< 0,01
Δ вч-СРП <sub>1-3</sub> , p	< 0,01	< 0,01	
NT-proBNP <sub>1</sub> , пг/мл	296 [150; 403]	219 [140; 414]	> 0,05
NT-proBNP <sub>2</sub> , пг/мл	618 [388; 1012]	314 [192; 599]	< 0,01
NT-proBNP <sub>3</sub> , пг/мл	493 [277; 870]	197 [112; 309]	< 0,01
Δ NT-proBNP <sub>1-3</sub> , p	< 0,01	< 0,01	

NT-proBNP в первые сутки группы не различались ( $p = 0,09$  и  $p = 0,38$  соответственно). При этом содержание вч-СРП и NT-proBNP было отчетливо больше в первой группе пациентов как на вторые сутки от начала ИМ ( $p = 0,003$  и  $p = 0,001$  соответственно), так и через один месяц в постинфарктном периоде ( $p = 0,001$  и  $p = 0,006$  соответственно) в сравнении со второй группой больных.

По результатам изучения различных исходов раннего постинфарктного ремоделирования

миокарда в группах пациентов по завершению исследования нами установлена убедительная клиническая эффективность инъекционного метопролола (табл. 5). Так, ремоделирование миокарда *de novo* у лиц второй группы формировалось существенно реже, чем в первой группе, со снижением относительного риска на 16,1 % ( $p = 0,009$ ). Пациенты, у которых ИМ развился на фоне уже имеющейся ишемической кардиомиопатии, продемонстрировали статистически значимое уменьшение относительного риска

## Исходы ремоделирования миокарда в раннем постинфарктном периоде

Table 5

## Outcomes of myocardial remodeling in early postinfarction period

Исход, n (%)	Группа 1, (n = 68)	Группа 2, (n = 68)	p
Без сформированного раннего ремоделирования миокарда	31 (45,5)	41 (60,3)	0,08
Ремоделирование миокарда <i>de novo</i>	16 (23,5)	5 (7,4)	< 0,01
Исходное ремоделирование миокарда без положительной динамики	15 (22,1)	4 (5,9)	< 0,01
Исходное ремоделирование миокарда с положительной динамикой (реверсия)	6 (8,8)	18 (26,5)	< 0,01

неэффективности инъекционного метопролола в результате отсутствия положительной динамики ремоделирования миокарда (на 16,2 %,  $p = 0,006$ ). Важно отметить, что эффективность внутривенного метопролола в отношении реверсии ремоделирования миокарда в динамике наблюдения у больных ИМ с исходной ишемической кардиомиопатией во второй группе оказалась на 17,7 % выше ( $p = 0,007$ ), чем в первой группе пациентов.

## Обсуждение

В международной научной литературе нами не найдено подобного клинического исследования с одновременным изучением ключевых ультразвуковых (иКДО ЛЖ, иКСО ЛЖ и ФВ ЛЖ) и биохимических (вч-ТнТ, вч-СРП и NT-proBNP) маркеров постинфарктного ремоделирования миокарда на фоне применения однократной дозы инъекционного метопролола и однократного перорального приема аторвастатина в высокой дозе.

Сопоставление продемонстрированных оригинальных результатов с данными крупных контролируемых интернациональных исследований по тартрату метопролола (COMMIT/CCS-2, MIAMI, ISIS-1, MEXIS, LAPIS, HINT, RIMA, Goteborg metoprolol trial) не представляется корректным, поскольку перечисленные научные проекты были реализованы в «дореперфузионную» эру, когда лица с острым ИМ получали метопролол в рамках консервативной терапии без реперфузии и реваскуляризации миокарда (тромболизис и/или ЧКВ и/или аортокоронарное шунтирование) [11, 12].

В исследованиях TIMI-III и GUSTO I, TEANAT с применением фибринолитиков, а также EPIC, EPILOG, EPIDENT, RAPPOPORT, GRACE с выполнением ЧКВ, инъекционные бета-блокаторы изучались только в контексте влияния на риски сердечно-сосудистой смерти и повторного ИМ, при этом эффекты на раз-

витие ремоделирования миокарда не рассматривались в протоколах исследований [11–14].

В современную эпоху (2013–2016 гг.) проведено два крупных исследования – METOCARD-CNIC и EARLY-BAMI, посвященных изучению эффектов тартрата метопролола у больных ИМ перед ЧКВ, с противоречивыми результатами. Так, в исследовании METOCARD-CNIC показано, что раннее внутривенное введение метопролола ассоциировалось с уменьшением зоны некроза через одну неделю в сравнении с контрольной группой и более высокой систолической функцией ЛЖ через 6 месяцев. Результаты EARLY-BAMI не показали существенных эффектов в группе тартрата метопролола по сравнению с плацебо в снижении размера ИМ и уровня биомаркеров повреждения (тропонин Т, креатинфосфокиназа), при этом раннее введение метопролола ассоциировалось с близким к достоверному снижению частоты желудочковых аритмий [15–17]. Следует подчеркнуть, что внутривенный метопролол в данных исследованиях изучался без фоновой терапии аторвастатином в высоких дозах у пациентов на протяжении одного месяца от начала ИМ.

В ходе настоящего исследования мы приняли во внимание недавно описанные (2017–2021 гг.) новые свойства тартрата метопролола (связанные с конформацией  $\beta_1$ -адренергических рецепторов, межрецепторным  $\beta_1$ - и  $\beta_3$ -взаимодействием, инициацией ряда внутриклеточных сигнальных механизмов), которые показали в экспериментальных и клинических исследованиях уменьшение миокардиального воспаления и стресса, ограничение зоны некроза, улучшение метаболизма в ишемизированных кардиомиоцитах [18–20].

На этом основании нами сформирована гипотеза о том, что фармакологические эффекты инъекционного тартрата метопролола будут более выраженными в отношении профилактики постинфарктного ремоделирования миокарда у больных посредством потенцирования

плейотропного действия аторвастатина, применяемого в высоких дозах.

По завершении исследования вышеизложенная гипотеза была подтверждена: применение однократной внутривенной инъекции тартрата метопролола (5–15 мг) при остром ИМ перед ЧКВ на фоне аторвастатина в высокой дозе (80 мг/сут) на протяжении одного месяца от начала ИМ продемонстрировало убедительную эффективность в отношении профилактики раннего ремоделирования миокарда, которую мы оценивали по динамике ультразвуковых маркеров (иКДО, иКСО, ФВ ЛЖ), а также по содержанию в плазме крови трех ключевых биохимических маркеров (вч-ТнТ, вч-СРП, NT-proBNP), в сравнении с контрольной группой больных.

### Заключение

Результаты настоящего исследования показали новые возможности медикаментозной профилактики раннего ремоделирования миокарда у пациентов с ИМ, что может служить основанием для планирования крупномасштабных исследований в целях уточнения защитных механизмов инъекционного метопролола в ишемизированном и инфарктированном миокарде, изучения взаимодействия со статинами и другими кардиопротекторами, оценки влияния на крупные сердечно-сосудистые события в больших когортах больных ИМ.

### Литература

- Galli A., Lombardi F. Postinfarct left ventricular remodelling: a prevailing cause of heart failure. *Cardiol. Res. Pract.*, 2016; 2579832. doi: 10.1155/2016/2579832
- Rossello X., Lobo-Gonzalez M., Ibanez B. Editor's choice – pathophysiology and therapy of myocardial ischaemia/reperfusion syndrome. *Eur. Heart J. Acute Cardiovasc. Care*, 2019; 8 (5): 443–456. doi: 10.1177/2048872619845283
- Gabriel-Costa D. The pathophysiology of myocardial infarction-induced heart failure. *Pathophysiology*, 2018; 25 (4): 277–284. doi: 10.1016/j.pathophys.2018.04.003
- Davidson S.M., Ferdinandy P., Andreadou I., Botker H.E., Heusch G., Ibanez B., Ovize M., Schulz R., Yellon D.M., Hausenloy D.J., Garcia-Dorado D.; CARDIOPROTECTION COST Action (CA16225). Multitarget strategies to reduce myocardial ischemia/reperfusion injury. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2019; 73 (1): 89–99. doi: 10.1016/j.jacc.2018.09.086
- Giblett J.P., Bulluck H. Cardioprotection for Acute MI in Light of the CONDI2/ERIC-PPCI Trial: New Targets Needed. *Interventional Cardiology Review*, 2020; 15: e13. doi: 10.15420/icr.2020.01
- García-Prieto J., Villena-Gutierrez R., Gomez M., Bernardo E., Pun-García A., García-Lunar I., Crainiciuc G., Fernandez-Jimenez R., Sreeram Kumar V., Bourio-Martinez R., Garcia-Ruiz J.M., del Valle A.S., Sanz-Rosa D., Pizarro G., Fernandez-Ortiz A., Hidalgo A., Fuster V., Ibanez B. Neutrophil stunning by metoprolol reduces infarct size. *Nat. Commun.*, 2017; 8: 14780. doi: 10.1038/ncomms14780
- Lobo-Gonzalez M., Galán-Arriola C., Rossello X., González-Del-Hoyo M., Vilchez J.P., Higuero-Verdejo M.I., García-Ruiz J.M., López-Martín G.J., Sánchez-González J., Oliver E., Pizarro G., Fuster V., Ibanez B. Metoprolol blunts the time-dependent progression of infarct size. *Basic Res. Cardiol.*, 2020; 115 (5): 55. doi: 10.1007/s00395-020-0812-4
- Cannon C.P., Braunwald E., McCabe C.H., Rader J.D., Rouleau J.L., Belder R., Joyal S.V., Hill K.A., Pfeiffer M.A., Skene A.M. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.*, 2004; 350 (15): 1495–1504. doi: 10.1056/NEJMoa040583
- Flachskampf F.A., Schmid M., Rost C., Achenbach S., Demaria A.N., Daniel W.G. Cardiac imaging after myocardial infarction. *Eur. Heart J.*, 2011; 32 (3): 272–283. doi: 10.1093/eurheartj/ehq446
- Ibanez B., James S., Agewall S., Antunes M.J., Buc-ciarelli-Ducci C., Bueno H., Caforio A.L.P., Crea F., Goudevanos J.A., Halvorsen S., Hindricks G., Kas-trati A., Lenzen M.J., Prescott E., Roffi M., Val-gimigli M., Varenhorst C., Vranckx P., Widimsky P. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.*, 2018; 39: 119–177. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393
- Chatterjee S., Chaudhuri D., Vedanthan R., Fuster V., Ibanez B., Bangalore S., Mukherjee D. Early intravenous beta-blockers in patients with acute coronary syndrome - a meta-analysis of randomized trials. *Int. J. Cardiol.*, 2013; 168 (2): 915–921. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.10.050
- Won H., Suh Y., Kim G., Ko Y., Hong M. Clinical impact of beta blockers in patients with myocardial infarction from the Korean National Health Insurance Database. *Korean Circ. J.*, 2020; 50 (6): 499–508. doi: 10.4070/kcj.2019.0231
- Giannakopoulos G., Noble S. Should we be using upstream beta-blocker therapy for acute myocardial infarction? *Curr. Cardiol. Rep.*, 2021; 23 (6): 66. doi: 10.1007/s11886-021-01494-3
- Dominguez-Rodriguez A., Abreu-Gonzalez P., Reiter R. Cardioprotection and pharmacological therapies in acute myocardial infarction: Challenges in the current era. *World J. Cardiol.*, 2014; 6 (3): 100–106. doi: 10.4330/wjc.v6.i3.100
- Ibanez B., Macaya C., Sanchez-Brunete V., Pizarro G., Fernandez-Friera L., Mateos A., Fernandez-Ortiz A., Garcia-Ruiz J.M., Garcia-Alvarez A., Iniguez A., Jimenez-Borreguero J., Lopez-Romero P., Fernandez-Jimenez R., Goicolea J., Ruiz-Mateos B., Bastante T., Arias M., Iglesias-Vazquez J.A., Rodriguez M.D., Escalera N., Acebal C., Cabrera J.A., Valenciano J., Perez de Prado A., Fernandez-Campos M.J., Casado I., Garcia-Rubira J.C., Garcia-



- Prieto J., Sanz-Rosa D., Cuellas C., Hernandez-Antolin R., Albarran A., Fernandez-Vazquez F., de la Torre-Hernandez J.M., Pocock S., Sanz G., Fuster V. Effect of early metoprolol on infarct size in ST-segment-elevation myocardial infarction patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: the effect of metoprolol in cardioprotection during an acute myocardial infarction (METOCARD-CNIC) trial. *Circulation*, 2013; 128: 1495–1503. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003653
16. Roolvink V., Ibanez B., Ottervanger J.P., Pizarro G., van Royen N., Mateos A., Dambrink J.E., Escalera N., Lipsic E., Albarran A., Fernandez-Ortiz A., Fernandez-Aviles F., Goicolea J., Botas J., Remkes W., Hernandez-Jaras V., Kedhi E., Zamorano J.L., Navarro F., Alfonso F., Garcia-Lledo A., Alonso J., van Leeuwen M., Nijveldt R., Postma S., Kolkman E., Gosselink M., de Smet B., Rasoul S., Piek J.J., Fuster V., van Hof A.W.J.; EARLY-BAMI Investigators. Early Intravenous Beta-Blockers in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Before Primary Percutaneous Coronary Intervention. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2016; 67 (23): 2705–2715. doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.522
17. Podlesnikar T., Pizarro G., Fernández-Jiménez R., Montero-Cabezas J., Sánchez-González J., Bucciarelli-Ducci C., Ajmone Marsan N., Fras Z., Bax J., Fuster V., Ibáñez B., Delgado V. Five-year outcomes and prognostic value of feature-tracking cardiovascular magnetic resonance in patients receiving early pre-reperfusion metoprolol in acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.*, 2020; 133: 39–47. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.07.037
18. Lai Q., Yuan G., Wang H., Liu Z., Kou J., Yu B., Li F. Metabolomic profiling of metoprolol-induced cardioprotection in a murine model of acute myocardial ischemia. *Biomed. Pharmacother.*, 2020; 124: 109820. doi: 10.1016/j.biopha.2020.109820
19. Li D., Li Y., Lin M., Zhang W., Fu G., Chen Z., Jin C., Zhang W. Effects of metoprolol on periprocedural myocardial infarction after percutaneous coronary intervention (type 4a MI): an inverse probability of treatment weighting analysis. *Front. Cardiovasc. Med.*, 2021 23; 8: 746988. doi: 10.3389/fcvm.2021.746988
20. Wu W., Huang L., Zhang J., Gao Y., Yang Y. High-frequency ultrasound evaluation of effects of early treatment with metoprolol on myocardial inflammatory cytokine expression in rats with acute myocardial infarction. *J. Huazhong Univ. Sci. Technolog. Med. Sci.*, 2012; 32 (5): 774–778. doi: 10.1007/s11596-012-1033-3

**Сведения об авторах:**

**Ирина Дмитриевна Астраханцева**, врач-кардиолог, зав. отделом госпитализации с телемедицинским центром, БУ ХМАО-Югры «Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии»; преподаватель кафедры кардиологии, Медицинский институт, БУ ВО ХМАО-Югры «Сургутский государственный университет»; <https://orcid.org/0000-0002-1468-9780>, e-mail: astrakirina@yandex.ru

**Константин Юрьевич Николаев**, д-р мед. наук, проф., зав. лабораторией неотложной терапии, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН; проф. кафедры кардиологии, БУ ВО ХМАО-Югры «Сургутский государственный университет»; <https://orcid.org/0000-0003-4601-6203>, e-mail: nikolaevky@yandex.ru

**Антон Сергеевич Воробьев**, канд. мед. наук, доцент кафедры кардиологии, ведущий научный сотрудник Научно-образовательного центра, Медицинский институт, БУ ВО ХМАО-Югры «Сургутский государственный университет»; врач-кардиолог отдела госпитализации с телемедицинским центром, БУ ХМАО-Югры «Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии»; <https://orcid.org/0000-0001-7014-2096>, e-mail: a.s.vorobyov@google.com

**Ирина Александровна Урванцева**, канд. мед. наук, зав. кафедрой кардиологии, Медицинский институт, БУ ВО ХМАО-Югры «Сургутский государственный университет»; главный врач, БУ ХМАО-Югры «Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии»; <https://orcid.org/0000-0002-5545-9826>, e-mail: priem@cardioc.ru

**Людмила Васильевна Коваленко**, д-р мед. наук, проф., директор медицинского института, зав. кафедрой патофизиологии и общей патологии; <https://orcid.org/0000-0002-0918-7129>, e-mail: medsurdirector@gmail.com

**Information about the authors:**

**Irina D. Astrakhanseva**, cardiologist, head of the hospitalization department with the telemedicine center, Budgetary Institution of Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug-Yugra «Regional Cardiological Dispensary “Center for Diagnostics and Cardiovascular Surgery”»; Lecturer, Department of Cardiology, Medical Institute, Budgetary Institution of Higher Education of Khanty-Mansi Autonomous Okrug-Yugra «Surgut State University»; <https://orcid.org/0000-0002-1468-9780>, e-mail: astrakirina@yandex.ru

**Konstantin Yu. Nikolaev**, doctor of medical sciences, professor, head of the laboratory of emergency medicine, Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; Professor of the Department of Cardiology, Budgetary Institution of Higher Education of Khanty-Mansi Autonomous Okrug-Yugra «Surgut State University»; <https://orcid.org/0000-0003-4601-6203>, e-mail: nikolaevky@yandex.ru

**Anton S. Vorobev**, candidate of medical sciences, associate professor of the department of cardiology, Leading Researcher of the Scientific and Educational Center, Medical Institute, Budgetary Institution of Higher Education of Khanty-Mansi Autonomous Okrug-Yugra «Surgut State University»; cardiologist of the department of hospitalization with the telemedicine center, Budgetary Institution of Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug-Yugra «District Cardiological Dispensary “Center for Diagnostics and Cardiovascular Surgery”»; <https://orcid.org/0000-0001-7014-2096>, e-mail: a.s.vorobyov@google.com

**Irina A. Urvantseva**, candidate of medical sciences, head of the department of cardiology, Medical Institute, Budgetary Institution of Higher Education of Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug – Yugra «Surgut State University»; Chief Physician, Budgetary Institution of Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug – Yugra «District Cardiological Dispensary “Center for Diagnostics and Cardiovascular Surgery”»; <https://orcid.org/0000-0002-5545-9826>, e-mail: priem@cardioc.ru

**Lyudmila V. Kovalenko**, doctor of medical sciences, professor, director of the Medical Institute, Head of the Department of Pathophysiology and General Pathology, Budgetary Institution of Higher Education of Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug – Yugra «Surgut State University»; <https://orcid.org/0000-0002-0918-7129>, e-mail: medsurdirector@gmail.com

*Статья поступила* 16.02.2022  
*После доработки* 28.02.2022  
*Принята к печати* 04.03.2022

*Received* 16.02.2022  
*Revision received* 28.02.2022  
*Accepted* 04.03.2022

