

*Петренко И.В., Урванцева И.А., Лузин В.Г., Рагозина А.С.*

## **Снижение частоты приступов стенокардии и повышение толерантности к физической нагрузке при защите миокарда аденозином у пожилых больных с хроническими окклюзиями коронарных артерий**

Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии», г. Сургут

*Petrenko I.V., Urvantzeva I.A., Luzin V. G., Ragozina A.S.*

### **Effect of adenosine on myocardial protection increased exercise tolerance and decrease the frequency of angina in elderly patients with chronic total occlusion of coronary arteries**

#### **Резюме**

Изучено влияние интракоронарного введения триггера ишемического preconditionирования (ИП) аденозина на снижение частоты развития ассоциированного с чрескожными коронарными вмешательствами (ЧКВ) инфаркта миокарда (ИМ), толерантность к физической нагрузке (ТФН), частоту ангинозных приступов у пожилых больных при проведении операций реканализации хронических окклюзий коронарных артерий (ХОКА). Пациенты разделены на две группы: I группа – интракоронарное введение 10 мг аденозина перед ЧКВ (n=39) и II группа - пациенты, которым ЧКВ проводили без введения аденозина (n=30). Определяли тропонин I (Тн I), МВ фракцию креатинфосфокиназы (МВ-КФК) за 1 час до ЧКВ, через 18-24 часа и на 5-е сутки после ЧКВ. Оценивали частоту развития ассоциированного с ЧКВ инфаркта миокарда (ИМ) согласно критериям ESC/ACCF/AHA/WHF (2007), необходимости в повторном чрескожном коронарном вмешательстве (ЧКВ) и экстренной операции аортокоронарного шунтирования (АКШ) в госпитальном периоде, через 12 месяцев и 3 года. С целью оценки влияния интракоронарного введения аденозина на толерантность к физической нагрузке оценивали пороговую мощность нагрузки (ПМ), продолжительность физической нагрузки (ПН), двойное произведение (ДП), и частоту приступов стенокардии в сутки через 24 часа, месяц и 12 месяцев и 3 года после операции. Интракоронарное ведение триггера ишемического preconditionирования аденозина снижает частоту развития периперационной ишемии и ассоциированного с ЧКВ инфаркта миокарда, что приводит к статистически достоверному повышению толерантности к физической нагрузке, продолжительности физической нагрузке, двойного произведения и значительно снижает частоту приступов стенокардии в сравнении с контрольной группой.

**Ключевые слова:** Аденозин; инфаркт миокарда; чрескожное коронарное вмешательство; хроническая окклюзия коронарных артерий; толерантность к физической нагрузке; частота приступов стенокардии

#### **Summary**

It were investigated the effects of adenosine on the cases of myonecrosis after non-urgent percutaneous coronary intervention (PCI). This was a prospective, randomized, open-label study. Patients who were scheduled for non-urgent PCI were eligible. All patients were pretreated with aspirin and clopidogrel. Myonecrosis was measured by creatine kinase-myocardial band (CK-MB) and troponins elevation after PCI. A total of 49 patients were randomized into two groups: the adenosine (n = 39) and standard (n = 30) group. The adenosine group received 10 mg adenosine bolus before wiring of each lesion, whereas the standard group did not. Pretreatment with 10 mg of adenosine a decreases the incidence of myonecrosis after undergoing percutaneous coronary intervention and restoration of exercise endurance, save the patients from having anginal attacks of a chronic total occlusion in coronary arteries comparing with that without pretreatment.

**Key Words:** Adenosine, Improvement of exercise tolerance, Myocardial infarction, Coronary intervention, Chronic total occlusion in native coronary arteries

## Введение

Операция реканализации хронических окклюзий коронарных артерий (ХОКА) – одна из самых технически сложных из ЧКВ: время операции, лучевая нагрузка, трудности проведения проводника, возможные смены проводников и баллонных катетеров, длина стентированных сегментов обычно максимальны именно в этом виде операционного пособия [1]. На сегодняшний день достаточно хорошо отработаны технические аспекты ЧКВ при ХОКА, однако сохраняется проблема развития периоперационных осложнений при данном виде операционного пособия. И поэтому существует настоятельная необходимость создания вариантов фармакологических методов снижения периоперационной ишемии и некроза миокарда, а также новой теоретической методологии медикаментозной защиты больных при ЧКВ. В настоящее время на основании целого ряда рандомизированных исследований и мета-анализов сформировался определенный консенсус мнений о прогностическом значении периоперационного инфаркта миокарда при операциях реваскуляризации миокарда. Убедительно доказано, что некроз миокарда в операционном периоде даже без развернутой клинической картины, ассоциирован с достоверным увеличением летального исхода, инфаркта миокарда и повторных операций в отдаленном периоде [2]. Одним из возможных способов решения проблемы снижения частоты развития инфаркта миокарда при операциях реваскуляризации ХОКА является метод интракоронарной защиты миокарда на основе теории применения триггеров ишемического preconditionирования [3].

**Цель исследования** - изучение влияния интракоронарного введения фармакологического триггера ишемического preconditionирования аденозина на частоту развития ИМ, ассоциированного с ЧКВ, повышение толерантности к физической нагрузке и снижение частоты приступов стенокардии у пожилых больных с хроническими окклюзиями коронарных артерий

## Материалы и методы

В работе проанализировано 69 историй болезни пациентов с ЧКВ, выполненных в 2006-2009 гг. в Окружном кардиологическом диспансере «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии» г. Сургута. Средний возраст пациентов составил  $65,2 \pm 2,3$  года. Критерии включения: хроническая окклюзия коронарных артерий более трех месяцев, документированная при коронароангиографии; стабильная стенокардия напряжения III ФК по результатам велоэргометрии; возраст 65 лет и выше, фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) >45% по данным эхокардиографии; отсутствие сопутствующих заболеваний: сахарного диабета, хронических бронхообструктивных заболеваний, тяжелых поражений печени, почек, гематологических и онкологических заболеваний. Все пациенты до проведения ЧКВ получали медикаментозную терапию: метопролол XL сукцинат (Беталок-ЗОК, Astra Zeneca), фелодипин (Плендил, Astra Zeneca), антиагреганты, статины, ингибиторы АПФ, нитраты по требованию. При выборе защиты миокарда перед проведением ЧКВ рандомизация проведена методом «сле-

пых» конвертов. Диагностическую и контрольную коронароангиографию (КАГ) проводили на аппарате «Аxiom Artis dFC» фирмы «Siemens» (Германия) по методике Джалдинса доступом по Сельдингеру. При оценке кровотока в окклюзированной артерии применялась шкала TMI. Все ангиограммы анализировались тремя опытными специалистами независимо друг от друга. Мониторировали ЭКГ в 12-ти отведениях. Определяли тропонин I (Тн I), МВ фракцию креатинфосфокиназы (МВ-КФК) за 1 час до ЧКВ, через 18-24 часа и на 5-е сутки после ЧКВ. Верхней границей нормы считали Тн I >2,0 нг/л и МВ КФК >6,0 МЕ/л. Согласно критериям ESC/ACC/AHA/WHF (2007) инфаркт миокарда ассоциированный с ЧКВ (тип 4а), диагностировали при уровне тропонина более чем в 3 раза превышающим 99th перцентиль URL и в 3 раза превышающим норму МВ-КФК, ишемии миокарда при уровне тропонина более чем в 2 раза превышающим 99th перцентиль URL и в 2 раза норму МВ-КФК [4]. Длительность наблюдения за больными после ЧКВ составила 3 года. Велоэргометрическую пробу (ВЭМП) выполняли у всех пациентов включенных в исследование. Нагрузочная проба проводилась на велоэргометре «Ergoline 900» фирмы Innomed Medical Medical Developing and Manufacturing Inc. с программным обеспечением фирмы Innomed Medical. Проба проводилась за 2-3 дня до операции и через 1 и 12 месяцев и 3 года после операции. Пробу проводили в первой половине дня, натощак, в положении сидя. Исследование начиналось с нагрузки мощностью 25 Вт. Использовали тип нагрузки с непрерывно ступенчато нарастающей мощностью при длительности каждой ступени 3 мин под постоянным клинико-электрокардиографическим контролем. Каждая последующая нагрузка превышала предыдущую на 25 Вт. Основные параметры гемодинамики – частоту сокращений сердца (ЧСС) и артериальное давление (АД) – регистрировали перед началом нагрузочной пробы и после каждой ее ступени. В период восстановления ЭКГ регистрировали на 1-й, 3-й и 6-й минутах, а при необходимости – до полного ее восстановления. Критериями прекращения пробы с физической нагрузкой служили клинические и электрокардиографические признаки, согласно рекомендациям ВОЗ (1971). Пробу считали положительной при «ишемической» депрессии сегмента ST горизонтального или косинусоидального типа на 1 мм и более, а при косовосходящей депрессии – на 1,5 мм через 0,08 мс от точки j, элевации сегмента ST более 1 мм через 0,08 мс от точки j в трех последовательных комплексах одного из отведений ЭКГ. Отрицательный результат нагрузочной пробы характеризовался отсутствием изменений ЭКГ, типичной стенокардии или ее эквивалентов при достижении субмаксимальной ЧСС. При анализе результатов ВЭМП учитывали пороговую мощность нагрузки (ПМ), продолжительность физической нагрузке ПН, ЧСС, систолическое артериальное давление (САД), а также вычисляли двойное произведение (ДП) по формуле:  $ДП = ЧСС \cdot САД / 100$ . Исходно у больных всех групп отмечалась низкая толерантность к физической нагрузке. По пороговой мощности к физической нагрузке, двойному произведению, продолжительности нагрузки больные I и II групп статистически не различались.

Аденозин 10 мг вводился интракоронарно болюсом в течение 10 мин по методике W.Desmet с соавт. (2001).

Систематизация материала выполнена с применением программного пакета электронных таблиц Microsoft EXCEL, статистические расчеты с применением пакета программ «Statistica 6.0». Для оценки межгрупповых различий использован ранговый однофакторный анализ Крускала-Уоллиса (H). При анализе таблиц сопряженности – критерий №2. Для оценки динамики показателей на фоне лечения использован метод анализа по Вилкоксоу (W).

## Результаты и обсуждение

В группе пожилых больных, которым не проводилось ишемическое прекодиционирование аденозином, ассоциированный с ЧКВ ИМ согласно критериям

ESC/ACC/AHA/WHF (2007), развился в 16,6% случаев ( $p < 0,048$ ) и постоперационная ишемия зафиксирована в 36,66% случаев ( $p < 0,036$ ). В группе интракоронарного введения аденозина ассоциированный с ЧКВ ИМ выявлен не был. Постоперационная ишемия зарегистрирована у 3 больных (7,69%). По частоте повторных операций в госпитальный период достоверной разницы выявлено не было.

В таблице 1 представлена частота развития ассоциированного с ЧКВ ИМ и повторных операций в госпитальный период и в течение первого года после операции.

В течение 3 лет наблюдения после ЧКВ (табл. 2) за пожилыми больными после реканализации ХОКА и стентирования повторный ИМ развился в контрольной

**Таблица 1. Частота развития инфаркта миокарда и повторных операций реваскуляризации в госпитальном периоде у пожилых больных с хроническими окклюзиями коронарных артерий при ишемическом прекодиционировании аденозином и в группе контроля**

Клинические исходы	контроль	аденозин	P
	n=30	n=39	
	абс. (%)	абс. (%)	
Инфаркт миокарда в госпитальном периоде	5 (16,66)	0 (0%)*	0,048
Постоперационная ишемия	11(36,66)	3(7,69)	0,036
Повторные ЧКВ в госпитальном периоде	0 (0%)	0 (0%)	Нд
АКШ в госпитальном периоде	0 (0%)	0 (0%)	Нд

*Примечание: p – достоверность различий по критерию  $\chi^2$  между группой контроля и группой больных, в которой с целью ишемического прекодиционирования использовали аденозин.*

**Таблица 2. Частота развития инфаркта миокарда и повторных операций реваскуляризации в течение 3 лет после операции у пожилых больных с хроническими окклюзиями коронарных артерий при ишемическом прекодиционировании аденозином и в группе контроля**

Клинические исходы	контроль	аденозин	P
	n=30	n=39	
	абс. (%)	абс. (%)	
Инфаркт миокарда через 12 месяцев	2 (6,66)	1 (2,56)	Нд
Повторные ЧКВ через 12 месяцев	1 (3,33)	0 (0)	Нд
АКШ через 12 месяцев	1 (3,32)	0 (0)	Нд
Общее число повторных реваскуляризаций через 12 месяцев	2 (6,66)	0 (0)	Нд
Инфаркт миокарда через 3 года	2(6,66)	1 (2,54)	Нд
Повторные ЧКВ через 3 года	3 (10)	0 (0)	0048
АКШ через 3 года	2 (6,66)	0 (0)	Нд
Общее число повторных реваскуляризаций через 3 года	5(16,6)	0 (0)	0,048

*Примечание: p – достоверность различий по критерию  $\chi^2$  между группой контроля и группой больных, в которой с целью ишемического прекодиционирования использовали аденозин*

группе у 3 больных (10%), АКШ проведено у 2 пациентов (6,66%), ЧКВ выполнено у 3 больных (10%), суммарное количество повторных операций (ЧКВ+АКШ) составило в контрольной группе – 16,6%. В группе интракоронарного применения аденозина повторный ИМ развился 1 одного пациента (2,54%). Потребности в проведении повторных операций в течение 3 лет не возникло. Статистически достоверная разница между группами зарегистрирована только по параметру повторных операций

В отдаленном периоде у 5 больных наблюдалось развитие синдрома «возврата» стенокардии, верифицированная «положительной» нагрузочной пробой. У двух больных на КАГ был диагностирован реокклюзия стентированного сегмента, провести реканализацию окклюзии не удалось, поэтому больным проведено аортокоронарное шунтирование. Рестенозирование стентированного сегмента коронарной артерии выявлено у 3-х больных, всем удалось восстановить адекватный диаметр коронарной артерии после ЧКВ.

При анализе толерантности к физической нагрузке по результатам ВЭМП после ЧКВ в течение 1 месяца, 12 месяцев и 3 лет наблюдения выявлены следующие за-

кономерности (табл. 3). До операции реканализации и стентирования ХОКА пациенты I и II групп имели низкую ТФН, через месяц операции отмечалось значительное увеличение ПМ, ДП и ПН в обеих группах. Выявлена статистически достоверная разница, как по значениям указанных параметров до операции, так и между группами. Прирост ПМ, ПН и ДП в группе интракоронарного введения аденозина был более значимым. В течение 12 месяцев наблюдения отмечалось нарастание измеряемых показателей ТФН, также более выраженное в I группе. К 3 году наблюдения отмечена тенденция к снижению ПМ, ПН и ДП, но сохранялись достоверные различия как с уровнем ТФН до ЧКВ, так и между группами. Аналогичная тенденция выявлена и при изучении динамики частоты ангинозных приступов у пожилых больных с ХОКА. До оперативной коррекции у пациентов I и II групп регистрировались частые приступы стенокардии, что в значительной степени ограничивало их повседневную деятельность. Через месяц после операции реканализации ХОКА со стентированием произошло значительное снижение частоты приступов стенокардии в обеих группах. В группе интракоронарного введения аденозина,

**Таблица 3. Динамика толерантности к физической нагрузке и частоты ангинозных приступов после интракоронарного введения аденозина при ЧКВ у больных с хроническими окклюзиями коронарных артерий (M±SD)**

Показатели	Контроль	Аденозин
	n=30	n=39
<b>Пороговая мощность нагрузки, вт</b>		
до ЧКВ	50,25±2,38	50,12±4,5
через месяц после ЧКВ	100,86±3,9***	105,71±6,8***#
через 12 мес после ЧКВ	109,54±3,6***	115,4±7,7**#
Через 3 года после ЧКВ	95,89±6,4***	107,2±5,3**#
<b>Двойное произведение, у.е.</b>		
до ЧКВ	143,4±2,3	142,6±3,6
через месяц после ЧКВ	169,5±4,1***	178,79±6,9***#
через 12 мес после ЧКВ	185,9±9,3***	219,61±4,8***
Через 3 года после ЧКВ	165,5±7,6***	181,4±5,3***#
<b>Продолжительность нагрузки, мин</b>		
до ЧКВ	5,8±0,2	5,9±0,1
через месяц после ЧКВ	11,2±0,3***	11,9±0,6***
через 12 мес после ЧКВ	12,9±0,8***	13,2±1,1***
через 3 года после ЧКВ	10,8±0,9***	12,1±0,8***
<b>Частота приступов стенокардии, в сутки</b>		
до ЧКВ	3,6±0,7	3,4±0,6
через месяц после ЧКВ	1,1±0,8*	0,6±0,3*#
через 12 мес после ЧКВ	1,4±0,1*	0,9±0,3*
через 3 года после ЧКВ	1,6±0,3*	1,1±0,1*

*Примечание: – достоверность различий по сравнению с исходными показателями по критерию W.; # – достоверность различий между контрольной группой и группой больных ХОКА, в которой интракоронарно вводили аденозин по критерию H.*

указанная тенденция была выражена в большей степени. В течение 3 лет наблюдения отмечалась постепенное нарастание частоты ангинозных приступов, однако оставалась статистически достоверная разница с количеством приступов стенокардии до ЧКВ, более значимая в группе, которой инициировалось ишемическое прекондиционирование аденозином.

В последнее время значительное внимание медицинского сообщества, государственных органов, общественных организаций уделяется социальной и трудовой адаптации больных ИБС и качеству их жизни. Главными факторами, которые снижают социальную, трудовую и повседневную активность пациентов с ИБС являются ХСН, толерантность к физической нагрузке и частота приступов стенокардии. Продолжается дискуссия о показаниях к коронарной реваскуляризации, ее типу (ЧКВ или АКШ) и социальным критериям положительного эффекта оперативной коррекции. Основными факторами, которые определяют выбор метода лечения (медикаментозная терапия, ЧКВ или АКШ) у пожилых пациентов с ХОКА, являются индивидуальный сердечно-сосудистый риск и выраженность симптомов. Кандидатами на реваскуляризацию миокарда являются больные, у которых антиангинальная терапия не позволяет обеспечить приемлемой для жизни и трудовой деятельности толерантности к физической нагрузке или если результаты обследования свидетельствуют о высокой степени риска развития неблагоприятного исхода. Сохранение стенокардии III-IV ФК на фоне адекватной антиангинальной терапии является показанием для инвазивного лечения. Надо отметить, что практически для каждого вида достаточно многочисленных нагрузочных проб выработаны критерии высокого риска, которые говорят о неблагоприятном отдаленном прогнозе. В 2009 г. были опубликованы совместные рекомендации ACCF/SCAI/STS/AATS/ANA/ASNCB, в котором таким критерием для нагрузочных проб типа тредмилла и ВЭМП определен высокий индекс Дьюка ( $< -11$  баллов) [5]. В большинстве клинических исследований, включая не давно проведенный COURAGE, выявление указанных критериев высокого риска, по данным неинвазивных исследований, являлось критериями исключения. [6].

Многочисленные исследования, в которых проводился сравнительный анализ ЧКВ и медикаментозной терапии подтверждают, что проведение ЧКВ, в значительной степени нивелирует синдром стенокардии и вызывает более значительное увеличение толерантности к физической нагрузке. В исследовании АСМЕ в подгруппе больных с односторонним поражением и проведенной ЧКВ через 6 мес. был достоверно выше процент пациентов без приступов стенокардии (64% против 46%), что сопровождалось более высокой толерантностью к физической нагрузке. После 3 лет наблюдения преимущество ЧКВ перед медикаментозной терапией сохранилось. [7]. В более крупном исследовании RITA-2 1018 больных ИБС были также рандомизированы на группы медикаментозного лечения и дополнительно к нему ЧКВ. Через 3 мес. у пациентов в группе инвазивного лечения

на 16,5% реже регистрировалась стенокардия, достоверно больше (на 35 с) было общее время нагрузки при повторной пробе, а также было выше качество жизни. [8]. В исследовании MASS (у пациентов с поражением проксимального отдела ПМЖВ) и MASS II (у пациентов с многососудистым поражением) ЧКВ также продемонстрировала более высокую эффективность в отношении снижения частоты приступов стенокардии и улучшения показателей нагрузочных проб, как после 12 мес, так и при длительном наблюдении (4-5 лет). У пожилых больных в исследовании TIME ЧКВ была более эффективна, чем медикаментозная терапия, в отношении, как уменьшения приступов стенокардии, так и улучшения качества жизни. Это различие сохранилось и после 4 лет наблюдения. Наиболее современным и крупным из завершенных к данному времени исследований является COURAGE. Не было выявлено достоверных отличий в частоте развития основных МАСЕ, за исключением меньшей частоты приступов стенокардии в группе ЧКВ в первые годы наблюдения. В этом исследовании, как и ожидалось, ЧКВ оказалось более эффективным в плане избавления больных от стенокардии.

Надо отметить, что в указанных исследования не включали пациентов с высоким риском. Так, в частности, критериями исключения из COURAGE было сохранение стенокардии IV ФК. Не включали в исследование также пациентов, у которых была резко положительная нагрузочная проба (выраженное снижение сегмента ST на ЭКГ или падение артериального давления на первой стадии нагрузки) [6]. Увеличение ТФН и значительное снижение частоты приступов стенокардии после операции реканализации ХОКА продемонстрировано и в таком классическом исследовании, как TOAST – GISE [9]. Схожие результаты получены в известной работе Prasad, посвященной 25 наблюдению за больным с ХОКА. Надо отметить, что в указанной работе все пациенты имели возраст свыше 60 лет [10]. Тенденция к снижению частоты ангинозных приступов и увеличению ТФН продемонстрировано и в проспективном 10-летнем Европейском исследовании за пациентами после успешной реканализации хронических окклюзий [11].

Отбор пациентов на реканализацию ХОКА в нашем исследовании проводился только при наличии низкой толерантности к физической нагрузке верифицированных при проведении ВЭМП (индекс Дьюка  $< -11-20$ ) и частых приступов стенокардии. Проведение успешной реканализации ХОКА со стентированием статистически достоверно увеличило толерантность к физической нагрузке и практически нивелировало синдром стенокардии уже через месяц после операции в обеих группах. Отсутствие в I группе ассоциированного с ЧКВ ИМ и значительно меньший процент постоперационной ишемии, обусловило сохранение большего объема жизнеспособного миокарда и наряду с восстановлением адекватной коронарной перфузии привело к статистически достоверному увеличению параметров ТФН. Это положительное воздействие сохранялось и в течение 12 месяцев наблюдения. И различия с периодом до реваскуляризации оставались

достоверными. Особо хотелось отметить низкую частоту развития приступов стенокардии в течение всего года наблюдения, хотя и произошло незначительное (и не достоверное) нарастание их количества, что, вероятно, было связано с происходившим процессом рестенозирования у больных. По данным разных исследований процесс рестенозирования у пациентов с ХОКА в 80-90% случаев протекает без клиники «возврата» стенокардии. Например, в исследовании TOAST-GISE количество бессимптомных больных в течение года составило до 88,7% [9]. Значительное повышение толерантности к физической нагрузке и практически полное отсутствие синдрома стенокардии, по нашему мнению, связано с восстановлением кровотока по ранее окклюзированной артерии и появлением адекватной увеличенной физической нагрузке коронарной перфузии. И это в очередной раз доказывает положительное влияние успешной ЧКВ у пожилых больных с ХОКА с наличием стабильной стенокардией III ФК. В динамике повышение толерантности к физической нагрузке и снижение частоты развития приступов стенокардии достоверно в большей степени было выражено у больных с ХОКА, которым во время ЧКВ с целью защиты миокарда вводили аденозин. В течение 3 лет наблюдения продолжалось постепенное снижение ПМ, ДП и ПН и незначительное нарастание частоты ангинозных приступов. Однако количество приступов стенокардии оставалась значительно меньшим, чем до ЧКВ и в I и во II группах сравнения. Толерантность к физической нагрузке и на 3 год наблюдения оставалась значительно выше, чем до операции. Сохранялась статистические различия и между группами. Все анализируемые значения во II группе были достоверно ниже, что более вероятно обусловлено накоплением в контрольной группе повторных реваскуляризации, так как только по данному параметру группы достоверно различались.

Клинические исследования по снижению частоты ассоциированной с ЧКВ периоперационной ишемии и ИМ при интракоронарном введении триггеров ИП немногочисленны [12,13,14]. Надо отметить, что в последнее время доказана значимость проблемы, ассоциированного с ЧКВ ИМ. В мета - анализе Testa L. с соавт. (2009), сообщается о результатах 15 исследований, в которых было обследовано 7578 пациентов. Постоперационный ИМ был диагностирован в 14,5%. У пациентов с наличием ассоциированного с ЧКВ ИМ увеличивался, как риск смерти, так и частота повторных ЧКВ и АКШ. Указанная тенденция выявлена в госпитальном периоде и при наблюдении через 18 месяцев [2]. Снижение уровня пери - и постоперационной ишемии при ЧКВ, по мнению многих исследований возможно при применении триггеров ишемического preconditionирования [1]. Аденозин является ключевым триггером процесса ишемического preconditionирования, поэтому достаточно логичной представляется мысль о применении аденозина для прямого индуцирования preconditionирования (т.е. фармакологического preconditionирования) [1,15,16]. Существует много экспериментальных доказательств того,

что назначение аденозина перед эпизодом ишемии задерживает скорость истощения АТФ, отодвигает время ишемической контрактуры, увеличивает постишемическую энергетику и сопровождается сокращением размера инфаркта [15 - 18].

Применение аденозина при ЧКВ, в качестве триггера ИП, имеет уже свою историю. Первое исследование проведено в 1997г. Massoud A. L [12]. Одно из последних рандомизированных исследований по интракоронарному применению аденозина при ЧКВ опубликовано в 2007г. группой Chi-Hang Lee. Согласно авторам, ИМ диагностированный при превышении уровня МВ-КФК более чем в 3 раза, был выявлен в 6% случаев в группе интракоронарного введения аденозина и 16% в группе сравнения [14]. Аналогичная тенденция к снижению частоты ассоциированного с ЧКВ ИМ выявлена и в нашем исследовании

Работы, в которых проанализировано взаимосвязь снижения периоперационной ишемии и ИМ после фармакологического preconditionирования у пожилых больных с немногочисленны [19].

Интракоронарное применение триггера ИП аденозина в исследовании позволило существенным образом уменьшить развитие периоперационной ишемии и некроза миокарда, сохранить более адекватную коронарную перфузию и уменьшить гетерогенность миокарда. Появление адекватной коронарной перфузии и снижение выраженности сократительной дисфункции миокарда и привело к значительному повышению толерантности к физической нагрузке и уменьшению частоты приступов стенокардии.

Таким образом, интракоронарное введение фармакологического агента – триггера ишемического preconditionирования аденозина статистически значимо снижает частоту развития ассоциированного с ЧКВ инфаркта миокарда, повторных реваскуляризации в отдаленном периоде и приводит к значительному увеличению толерантности к физической нагрузке и достоверно снижает частоту ангинозных приступов у пожилых больных

## Выводы

1. Восстановление адекватного антеградного кровотока и коронарной перфузии после реканализации и стентирования ХОКА приводит к статистически достоверному повышению пороговой морщности к физической нагрузке, продолжительности физической нагрузке, двойного произведения и значительно снижает частоту приступов стенокардии у пожилых больных

2. Интракоронарное введение триггера ишемического preconditionирования аденозина у пожилых больных снижает частоту развития периоперационной ишемии и ассоциированного с ЧКВ инфаркта миокарда, что приводит к статистически достоверному повышению толерантности к физической нагрузке, продолжительности физической нагрузке, двойного произведения и значительно снижает частоту приступов стенокардии в сравнении с контрольной группой. ■

**Петренко И.В.**, к.м.н., заведующий отделением восстановительного лечения ОКД "ЦД и ССХ" доцент кафедры кардиологии психиатрического образования, г. Сургут; **Урванцева И.А.**, к.м.н., главный врач ОКД "ЦД и ССХ", заведующая кафедрой кардиологии психиатрического образования, г. Сургут; **Лузин В.Г.**, врач кардиохирург, КХО№1 ОКД "ЦД и ССХ", г. Сургут; **Разозина А.С.**, врач кардиолог отделения восстановительного лечения ОКД "ЦД и ССХ", г. Сургут; Автор, ответственный за переписку - **Петренко Игорь Валерьевич**, 628400, ХМАО Тюменская область, г. Сургут, пр.Ленина 69/1. БУ ХМАО-Югры ОКД "ЦД и ССХ", тел.: 8 (3462) 52-85-27, e-mail: petrenko@okd.ru, post@okd.ru, ivp3004@mail.ru

## Литература:

1. Бокерия Л. А., Чичерин И.Н. Природа и клиническое значение « новых ишемических синдромов». – М.: НИССХ им. А.Н.Бакулева РАМН, 2007. – 302 С.
2. Tsuchikane E. The evolution of CTO angioplasty: Lessons learned from the Japanese CTO Club and experience at the Toyohashi Heart Center / Reported at Fifth International Chronic Total Occlusion Summit.
3. Testa L, Van Gaal W.J. et al. Myocardial infarction after percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of troponin elevation applying the new universal definition // QJM. – 2009. – Vol. 102, №6. – P. 369-378.
4. Thygesen K., Alpert J., White H., on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction Jf Cardiology, the American College of Cardiology Foundation, the American Heart Association, and the World Heart Federation published by Elsevier In
5. Patel M.R., Dehmer G.J. Hirshfeld J.W., et al. Appropriateness Criteria for Coronary Revascularization ACCF/SCAI/STS/AATS/AHA/ASNC // JACC - 2009; 53 (6): 530-553.
6. Boden W.E., O'Rourke R.A., Teo K.K. et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease // N Engl J Med. – 2007. – Vol.356 (15) – P. 1503 -1516.
7. Folland E.D., Hartigan P.M., Parisi A.F. Percutaneous transluminal coronary angioplasty versus medical therapy for stable angina pectoris: outcomes for patients with double-vessel versus single vessel coronary artery disease in a Veterans Affairs Cooperative randomized trial. Veterans Affairs ACME Investigators. // J Am Coll Cardiol 1997; 29:1505-11
8. Coronary angioplasty versus medical therapy for angina: the second Randomised Intervention Treatment of Angina (RITA-2) trial. Lancet 1997; 350: 461-85.
9. Olivari Z., Rubartelli P., Piscione F. et al. Immediate results and one-year clinical outcome after percutaneous coronary interventions in chronic total occlusions: data from a multicenter, prospective, observational study (TOAST-GISE) // J Am Coll Cardiol. – 2003. – Vol. 41. – P. 1672-1678.
10. Prasad A., Rihal C.S., Lennon R.J. et al. Trends in outcomes after percutaneous coronary intervention for chronic total occlusions. A 25-year experience from the Mayo Clinic // J Am Coll Cardiol. – 2007. – Vol. 49. P. 1611-1618.9. Penna C., Mancardi D., Raimondo S. et al. The paradigm of postconditioning to protect the heart // J Cell Mol Med. – 2008. – Vol. 12, №2. – P. 435-458.
11. Hoye A, VanDomburg RT, Sonnenschein K. Percutaneous coronary intervention for chronic total occlusions: the Thoraxcenter experience 1992-2002 // European Heart Journal. – 2005. – Vol.26. – P.2630-2636.11. Rezkalla S.H., Kloner R.A. Ischemic preconditioning and preinfarction angina in the clinical arena // Nat Clin Pract Cardiovasc Med. – 2004. – Vol.1. – P. 96-102.
12. Massoud A.L., Marcus S. et al. Preconditioning of Human Myocardium With Adenosine During Coronary Angioplasty Presented at the 45th Annual Scientific Session of the American College of Cardiology, Orlando, Fla, March 24 to 28, // Circulation. -1997- Vol. 95. – P. 2500-1678.
13. Desmet W., Dens P., Coussement F. et al. Does adenosine limit myocardial necrosis after percutaneous coronary intervention? Results of the adeline pilot trial // European Heart Journal. – 2001. – P. 385.
14. Chi-Hang Lee, Low A., Bee-Choo Tai. et al. Pretreatment with intracoronary adenosine reduces the incidence of myonecrosis after non-urgent percutaneous coronary intervention: a prospective randomized study // European Heart Journal. – 2007. – Vol. 28, №1. – P. 19-25.
15. Cohen M.V., Downey J.M. Adenosine: trigger and mediator of cardioprotection // Basic Res Cardiol. – 2008. –Vol.103. – P. 203-215.
16. Downey J.M., Davis A.M., Cohen M.V. Signaling pathways in ischemic preconditioning // Heart Fail Rev. – 2007. – Vol. 12. – P. 181-188.
17. Murtagh B., Higano S., Lennon R. et al. Role of incremental doses of intracoronary adenosine for fractional flow reserve assessment // Am Heart J. – 2003. – Vol. 146. – P. 99-105.
18. Hori M., Inoue M., Kitakaze M. et al. Role of adenosine in hyperemic response of coronary blood flow in microembolization // Am J Physiol. – 1986. – Vol. 250. – P. 509-518.
19. Leesar M.A., Stoddard M., Ahmed M. et al. Preconditioning of human myocardium with adenosine during coronary angioplasty. // Circulation – 1997- Vol. 95 – P. 2500-2507.