

## ВЛИЯНИЕ НЕПРОДОЛЖИТЕЛЬНОГО ПРИЕМА ДОКСИЦИКЛИНА В РАННИЕ СРОКИ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА, ОСЛОЖНИВШЕГОСЯ РАЗВИТИЕМ ДИСФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА, НА ПРЕДОТВРАЩЕНИЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СЕРДЦА: РЕЗУЛЬТАТЫ ОТКРЫТОГО РАНДОМИЗИРОВАННОГО КОНТРОЛИРУЕМОГО ИССЛЕДОВАНИЯ TIPTOP (EARLY SHORT-TERM DOXYCYCLINE THERAPY IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION AND LEFT VENTRICULAR DYSFUNCTION TO PREVENT THE OMINOUS PROGRESSION TO ADVERSE REMODELING)

Источник: *Cerisano G., Buonamici P., Valenti R., et al.* Early short-term doxycycline therapy in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction to prevent the ominous progression to adverse remodelling: the TIPTOP trial // *Eur Heart J.* – 2014. Vol. 35, N. 3. – P. 184–191.

### Предпосылки к проведению исследования

Постинфарктное ремоделирование левого желудочка (ЛЖ) остается основной причиной развития дисфункции ЛЖ и сердечной недостаточности, а степень такого ремоделирования становится прогностическим фактором развития осложнений и смерти. Ремоделирование ЛЖ отмечается у существенной части больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), особенно в тех случаях, когда систолическая дисфункция ЛЖ развивается, несмотря на достижение успешной реперфузии миокарда с помощью механических методов и применение современной оптимальной лекарственной терапии.

Внеклеточный коллагеновый матрикс (ВКМ) играет важную роль в процессах постинфарктного ремоделирования, а повышение активности матриксных металлопротеиназ (ММП) считается основным механизмом, за счет которого в ранние сроки ИМ развивается повреждение ВКМ и ремоделирование ЛЖ. Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что подавление активности ММП с помощью фармакологических подходов замедляет процесс постинфарктного ремоделирования сердца. Кроме того, имеются данные о том, что в случае развития ишемии и реперфузии миокарда может отмечаться и внутриклеточная активация ММП, что обуславливает разрушение белков саркомеров, а это, свою очередь, вносит дополнительный вклад в повреждение кардиомиоцитов в условиях повышенного свободнорадикального окисления. Таким образом, теоретически применение ингибиторов ММП может уменьшить выраженность реперфузионного повреждения миокарда. Следовательно, подавление активности ММП допустимо рассматривать в качестве возможной тактики лекарственной терапии у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМпST) и высоким риском развития ремоделирования ЛЖ, который отмечается у больных ИМ, осложнившимся дисфункцией ЛЖ.

Доксициклин считается наиболее мощным ингибитором ММП, он относится к классу тетрациклиновых антибиотиков и подавляет активность ММП *in vivo* при менее высоких концентрациях препарата в крови по сравнению с теми, которые требуются для его антимикробного эффекта. Доксициклин достаточно легко проникает через клеточные мембраны и накапливается преимущественно в кардиомиоцитах. Доксициклин подавляет преимущественно ММП 9-го и 2-го типа, для которых установлена повышенная регуляция в случаях развития ремоделирования сердца у больных, перенесших ИМ, или после экспериментального ИМ у животных.

### Цель исследования

Оценить влияние приема доксициклина на ремоделирование ЛЖ у пациентов с впервые развившимся ОИМпST и дисфункцией ЛЖ, у которых выполнялись первичные чрескожные вмешательства на коронарных артериях (ЧВКА).

### Структура исследования

Проспективное одноцентровое рандомизированное открытое исследование II фазы; продолжительность приема доксициклина 7 дней, а продолжительность наблюдения - 6 мес.

### Больные

В исследование включали больных старше 18 лет с ОИМпST и фракцией выброса ЛЖ менее 40%, которая рассчитывалась при первом эхокардиографическом (ЭхоКГ) исследовании, выполненном в отделении для лечения пациентов с острым коронарным синдромом сразу после выполнения им ЧВКА. Диагноз ОИМпST устанавливали на основании сохраняющихся от 30 мин до 12 ч более в грудной клетке и подъема сегмента ST более чем на 1 мм от изоэлектрической линии не менее чем в 2 последовательных отведениях электрокардиограммы или при предполагаемой впервые развившейся блокаде левой ножки пучка Гиса. Критерии исключения: кардиогенный шок, ранее перенесенный ИМ и другие заболевания, при которых может развиваться дисфункция ЛЖ или патологический обмен коллагена, а также наличие заболеваний, не связанных с поражением сердца, которые могут уменьшать продолжительность жизни, и наличие аллергии к тетрациклинам.

### Вмешательство

Больных рандомизированно в соотношении 1:1 распределяли в группу приема доксициклина (группа доксициклина) или группу стандартного лечения без использования доксициклина (группа контроля). У всех больных выполнялось первичное ЧВКА с имплантацией голометаллического стента в коронарную артерию, кровоснабжавшую зону инфаркта (КАКЗИ), а также применялась рекомендуемая стандартная терапия для лечения пациентов с ОИМпST и дисфункцией ЛЖ. Больные начинали принимать доксициклин по 100 мг непосредственно после выполнения первичного ЧВКА и затем принимали его каждые 12 ч в течение 7 дней.

### Критерии оценки/Клинические исходы

Основной показатель: изменение индекса конечно-диастолического объема левого желудочка (ИКДОЛЖ) по данным ЭхоКГ в процентах. Дополнительный показатель: размер инфаркта и его выраженность (по

данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии — ОФЭКТ) с использованием сестамиби, меченого технецием-99m. Показатель выраженности инфаркта миокарда отражал степень трансмурального поражения сердца; такой показатель рассчитывали как соотношение между минимальной и максимальной толщиной пораженных участков сердца в срезах, выполненных по короткой оси для оценки размера инфаркта; причем чем меньше был показатель, тем больше была степень трансмурального поражения.

#### Основные результаты

В группе доксициклина в течение 6 мес ИКДОЛЖ существенно не изменился, а в группе контроля статистически увеличился (изменения этого показателя достигали  $0,3 \pm 12,5$  и  $8,7 \pm 15,5$  мл/м<sup>2</sup> соответственно;  $p=0,004$ ). Индекс конечного систолического объема левого желудочка статистически значимо снижался в группе доксициклина и немного увеличивался в контрольной группе (изменения достигали  $-4,5 \pm 10,7$  и  $1,3 \pm 13,3$  мл/м<sup>2</sup> соответственно;  $p=0,02$ ). В результате таких изменений фракция выброса (ФВ) ЛЖ через 6 мес увеличивалась статистически значимо больше в группе доксициклина по сравнению с группой контроля (на  $12,1 \pm 11,7\%$  и  $7,5 \pm 10,2\%$  соответственно;  $p=0,04$ ).

Основной показатель изменения ИКДОЛЖ в процентах был статистически значимо меньше в группе доксициклина по сравнению с группой контроля: в группе доксициклина такой показатель составлял 0,4%

(МКД от  $-0,16$  до  $14,2\%$ ), а в группе контроля — 13,4% (МКД от  $-7,9$  до  $14,2\%$ );  $p=0,012$ .

Через 6 мес после рандомизации ОФЭКТ с использованием сестамиби, меченого технецием-99m, в группе доксициклина и группе контроля была выполнена у 84% и 82% больных соответственно. В группе доксициклина окончательный размер и выраженность инфаркта миокарда были меньше по сравнению с группой контроля. Размер инфаркта в группе доксициклина составлял 5,5% (МКД от 0 до 18,8%), а в группе контроля — 10,4% (МКД от 0,3 до 29,9%);  $p=0,052$ . Выраженность инфаркта (показатель, отражающий степень трансмурального поражения; причем чем ниже показатель, тем степень трансмурального поражения выше) в группе доксициклина составляла 0,53 (МКД от 0,43 до 0,62), а в группе контроля — 0,44 (МКД от 0,29 до 0,60);  $p=0,014$ .

Через 6 мес повторная коронарография была выполнена у 85% больных. Проходимость КАКЗИ отмечалась у всех больных в группе доксициклина; в группе контроля такая артерия не была проходима у одного больного в отсутствие различий между группами по бинарному показателю рестеноза более 50%: в каждой группе такой рестеноз отмечался у 26% больных.

#### Вывод

У больных с ОИМпST и дисфункцией ЛЖ прием доксициклина приводит к уменьшению выраженности ремоделирования ЛЖ.

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ 2-ЧАСОВОГО ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ПРОТОКОЛА ОЦЕНКИ УРОВНЯ ТРОПОНИНА В КРОВИ У ОБРАТИВШИХСЯ В ОТДЕЛЕНИЕ НЕОТЛОЖНОЙ ПОМОЩИ ПО ПОВОДУ БОЛЕЙ В ГРУДНОЙ КЛЕТКЕ, ПРЕДПОЛОЖИТЕЛЬНО ОБУСЛОВЛЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЕМ СЕРДЦА: РЕЗУЛЬТАТЫ РАНДОМИЗИРОВАННОГО КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Источник: *Than M., Aldous S., Lord S.J., et al. A 2-hour diagnostic protocol for possible cardiac chest pain in the emergency department: a randomized clinical trial // JAMA Intern Med. – 2014. – Vol. 174, N. 1. – P. 51–58.*

#### Предпосылки к проведению исследования

Больные с клиническими проявлениями предполагаемого острого коронарного синдрома (ОКС) составляют примерно 5–10% от числа больных, которые в течение года обращаются в отделение неотложной помощи (ОНП) и около 25% от числа всех госпитализированных. Обследование пациентов с предполагаемым ОКС и определение безопасной тактики наблюдения за ними представляет для врача одну из трудных и ответственных задач, поскольку ошибки в диагностике ОКС могут привести к смерти больного или развитию других неблагоприятных исходов. В соответствии с международными рекомендациями по диагностике ОКС считается обоснованным выполнение нескольких измерений концентрации кардиоспецифичного тропонина (не высокочувствительного) в период между 6

и 12 ч после развития клинических проявлений заболевания или обращения в ОНП. Следовательно, для безопасного обследования больного обычно требуется достаточно продолжительный период, несмотря на то, что менее чем у 25% больных, обратившихся по поводу болей в грудной клетке, устанавливают диагноз ОКС. Очевидна необходимость надежной тактики, при которой тесты на тропонин выполняют в течение непродолжительного периода, с целью выявления группы обратившихся, у которых не требуется длительного наблюдения.

Результаты изучения эффективности диагностической тактики с использованием прикроватного, или экспресс-теста определения уровня тропонина в крови или чувствительных и высокочувствительных тестов