



# Оценка эффективности препарата «Корвитин» в комплексном лечении больных с острым инфарктом миокарда

Н.Х. Олимов, А.Д. Нураддинов, И.И. Мусоев, С.Х. Азимов  
Республиканский клинический центр кардиологии МЗ РТ

В работе представлена эффективность применения препарата «Корвитин» в комплексном лечении 70 больных острым инфарктом миокарда с оценкой роли нарушений variability сердечного ритма, центральных механизмов регуляции сердечного ритма и баланса вегетативного равновесия. Показано, что на фоне стандартной терапии больных острым инфарктом миокарда, назначение корвитина, предотвращает нарушение взаимосвязи между центральной регуляцией сердечного ритма и периферической интракардиальной кардиорецепцией, что приводит к повышению variability сердечного ритма, снижению гиперактивации симпатического отдела нервной системы и тем самым снижает риск развития летального исхода у этих пациентов.

**Ключевые слова:** острый инфаркт миокарда, экстракардиальная регуляция, variability сердечного ритма, корвитин

**ВВЕДЕНИЕ.** Кардиология XX и начала XXI века пережила много «тёмных» пятен в механизмах возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, которые в корне изменили судьбу больных. Тем не менее сердечно-сосудистая патология, особенно ишемическая болезнь сердца (ИБС), всё ещё остаётся одной из основных причин заболеваемости и смертности населения в развитых странах. Из общего количества умерших на эти заболевания приходится больше 50% [1,2].

Особенно актуальна эта задача для больных острым инфарктом миокарда (ОИМ), который считается одним из наиболее частых проявлений ИБС, поскольку он развивается чаще у трудоспособных, творчески активных людей, приводя к частичной и полной, временной, а подчас и постоянной утрате трудоспособности. Это обстоятельство определяет большую, не только медицинскую, но и социальную значимость проблемы. От ОИМ погибают и пожилые люди, и среднего возраста, и часто даже молодые. Стационарная летальность от ОИМ в настоящее время по данным разных авторов составляет 10-22% [2-4,6-9].

В экспериментальных и клинических исследованиях показано, что во время ОИМ развивается энергодефицит кардиомиоцитов из-за неполноценного коронарного кровообращения, нарушается метаболизм миокарда, снижается уровень оксида азота в эндотелиальных клетках, что в свою очередь способствует

развитию аритмии, летального исхода и появлению или прогрессированию недостаточности кровообращения (НК). Особенно это выявляется у больных в остром периоде, когда в большинстве случаев, по данным суточного мониторирования, наблюдаются безболевого формы ишемии миокарда [4,6,7,10].

Учитывая вышеизложенное, с целью комплексного лечения ОИМ, в группе больных была проведена превентивная терапия препаратом «Корвитин».

Корвитин (кварцетин с повидоном, ЗАО НПЦ Украина) имеет свойства модулятора активности различных ферментов, принимающих участие в деградации фосфолипидов (фосфолипаз, фосфогеназ, циклооксигеназ), влияющих на свободнорадикальные процессы и отвечающих за клеточный биосинтез оксида азота, протеиназ. Кварцетин дозозависимо повышает уровень оксида азота в эндотелиальных клетках, что объясняет его кардиопротекторное действие при ишемическом и реперфузионном поражении сердца. Тормозя продукцию провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8, препарат влияет на уменьшение объёма некротизированного миокарда и на усиление репаративных процессов [7,8].

Препарат «Корвитин» в качестве терапии ранее был использован иностранными исследователями, в частности в Украине и в России, но, до настоящего



времени нет убедительных данных его эффективности в регуляции и вариабельности сердечного ритма у больных острым инфарктом миокарда, что делает тему исследования актуальной.

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ.** Оценить критерии эффективности препарата «Корвитин» на регуляцию и вариабельность сердечного ритма в комплексном лечении больных ОИМ.

**МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** В исследование были включены 70 больных ОИМ (40 мужчин и 30 женщин, средний возраст  $58,0 \pm 9,5$  лет), поступивших в Республиканский клинический центр кардиологии (отделение реанимации). ОИМ диагностировался по критериям ВОЗ (2007г). Больные были распределены по полу, возрасту, зоне поражения, глубине инфарктирования и разделены на две группы по 35 человек.

I группа (ПГ) на фоне стандартной терапии ОИМ (антикоагулянты, антиагреганты, нитраты, бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ и статины) дополнительно получала корвитин. Препарат предварительно растворили в 50 мл натрия хлорида 0,9%, вводили внутривенно по схеме: в I сутки - в дозе 0,5 г сразу после госпитализации, через 2 часа и через 12 часов; на II и III сутки - в дозе 0,5 г два раза в сутки с интервалом 12 часов; на IV и V сутки - в дозе 0,5 г один раз в сутки.

II группа (ВГ) получила только стандартную терапию ОИМ, без применения корвитина. Клинически все больные поступили в стационар с болями в области сердца (ангиозный характер), продолжительностью более 30 минут, с иррадиацией в левую руку, левую лопатку, не купирующимися приёмом нитроглицерина и с проявлениями вегетативных расстройств (чувство страха, потливость, бледность кожных покровов, холодные конечности и т.д.).

Базовым измеримым параметром в исследовании является длительность интервала R-R (R-R-кардиоинтервала). Для регистрации R-R-интервалов проводилась 10-минутная запись ЭКГ пациента с наложением электродов по схеме первого стандартного отведения. Выделение последовательности R-R и последующую обработку данных проводили цифровым методом online по компьютерной программе и методике, разработанными Российским центром фундаментальных и прикладных исследований для медицины СПбГУ [3,5]. При анализе длительности и характера R-R-кардиоинтервала и результата его компьютерной обработки определялись нижеследующие параметры.

$\Delta S_{\text{нч}}$  - начальная часть спектра, представляет область ультранизких частот ( $Df_{\text{нч}}=4,0 \times 10^{-3} \dots 4,0 \times 10^{-2}$ Гц), характеризующих экстракардиальную регуляцию (ЭКР) сердечного ритма со стороны центральной нервной системы. В норме у здоровых  $S_{\text{нч}}=0,48 \pm 0,04$  в относительных единицах [5].

$\Delta S_{\text{нч}}$  - низкие частоты ( $Df_{\text{нч}}=4,0 \times 10^{-2} \dots 0,5$ Гц) отражающие степень симпатической активации. В норме  $0,30 \pm 0,02$  в отн. ед).

$\Delta S_{\text{вч}}$  - высокие частоты ( $Df_{\text{вч}}=15 \dots 0,4$ Гц), характеризующие влияние парасимпатической активации (в норме  $0,20 \pm 0,03$  в отн. ед).

sRR - стандартное отклонение вариаций интервала R-R от среднего значения (R-Rcp). Параметр sRR интерпретируется как вариабельность сердечного ритма (BCP) и является простейшей количественной мерой колебаний.

Параметр  $b$  - соподчинённая спектральная оценка (фрактальная оценка), характеризующая степень интеграции системных связей, формирующих ЭКР со стороны центральных отделов нервной системы. В норме  $b=1$ , что соответствует состоянию максимальной устойчивости системы регуляции сердечного ритма [5].

ИВБ= $S_{\text{нч}}/S_{\text{вч}}$  - индекс вегетативного баланса, характеризующий преобладание влияния либо симпатической, либо парасимпатической нервной системы, то есть меру дисбаланса и направленность вегетативного сдвига: ИВБ>N соответствует преобладанию симпатической активации, ИВБ<N - преобладанию парасимпатической. В норме ИВБ составляет  $2,3 \pm 0,4$  [5].

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.** Сравнительный анализ эффективности корвитина проведён по показателям ЭКР со стороны ЦНС (степень интеграции устойчивости регуляции сердечного ритма -  $\beta$ ), BCP ( $\delta$ ) и состоянию вегетативного равновесия (табл.). Исследуемые группы при поступлении существенно не отличались друг от друга по показателям  $\beta$  и  $\delta$ , полу, возрасту, локализации инфарктирования, по глубине поражения миокарда, характеру течения болезни, по данным инструментального анализа (ЭхоКГ) и сопутствующей патологии.

На фоне стандартной терапии ОИМ, показатели степени интеграции системных связей ЭКР ( $\beta$ ) и BCP ( $\delta$ ) в группах (ПГ, ВГ) до лечения корвитином, оставались относительно низкими: ПГ  $\rightarrow \beta=0,36 \pm 0,07$ ,  $\delta=0,18 \pm 0,06$ мс; ВГ  $\rightarrow \beta=0,38 \pm 0,06$ ,  $\delta=0,20 \pm 0,04$ мс; в



**ТАБЛИЦА. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СТЕПЕНИ ИНТЕГРАЦИИ СИСТЕМНЫХ СВЯЗЕЙ ЭКР ( $\beta$ ), ВАРИАбельНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА ( $\delta$ ) И ВЕГЕТАТИВНОГО БАЛАНСА НА ФОНЕ ТЕРАПИИ КОРВИТИНОМ У БОЛЬНЫХ ОИМ (НА 8-10 СУТКИ)**

Показатель	ПГ	ВГ	ПГ	ВГ
	До терапии корвитином		С корвитином	
$\beta$	0,36±0,07	0,38±0,06	0,62±0,09*	0,39±0,05
R-R $\delta$ мс	0,18±0,06	0,20±0,04	0,52±0,08*	0,21±0,06
Сунч	0,68±0,06	0,66±0,06	0,54±0,04*	0,65±0,06
Снч	0,48±0,06	0,47±0,06	0,34±0,06	0,46±0,05
Свч	0,34±0,05	0,32±0,05	0,24±0,06	0,31±0,02
ИВБ	4,8±0,08	4,7±0,08	2,8±0,06*	4,4±0,04

**Примечание:** \* - статистически значимые различия между группами после лечения ( $P < 0,001$ )

норме  $\beta=0,95\pm0,12$  отн.ед. и  $\delta=1,0\pm0,2$ мс. Это говорит в пользу стойкого уменьшения интеграции (дезинтеграции) системных связей ЭКР со стороны ЦНС и снижения ВСР. Одновременно в группах наблюдалось повышение Сунч (ПГ=0,68±0,06, ВГ=0,66±0,06) симпатической активации (Снч, ПГ=0,48±0,06, ВГ=0,47±0,06) и индекса вегетативного баланса (ИВБ), ПГ=4,8±0,08, ВГ=4,7±0,08). В норме Сунч=0,48±0,04 отн.ед., Снч=0,30±0,02 отн.ед.

На 10 сутки лечения в ПГ, получившей корвитин, показатели степени интеграции системных связей ЭКР ( $\beta$ ) и ВСР ( $\delta$ ), достоверно ( $P < 0,001$ ) отличаются от ВГ и имеют тенденцию к более быстрому приближению к значениям нормы ( $\beta=0,62\pm0,09$  отн. ед. и  $\delta=52\pm0,08$ мс).

Одновременно проведен анализ спектральной мощности ультракоротких частот в ПГ (Сунч=0,54±0,04 отн.ед.), низких частот (Снч=0,34±0,04), высоких частот (Свч=0,24±0,04) и ИВБ=2,8±0,06, которые имели тенденцию к относительной нормализации, т.е. наблюдалось снижение активации центральных механизмов регуляции сердечного ритма, гиперактивации симпатической нервной системы и ИВБ.

Одновременное повышение интеграции системных связей ЭКР ( $\beta$ ) и ВСР ( $\delta$ ) у этих больных, в свою очередь, сохраняет взаимную соподчиненность между центральными механизмами регуляции сердечного ритма и периферической кардиорецепцией, что приводит к снижению эффекта «денервированного сердца», соответственно исчезает ригидный ритм и снижается риск развития осложнения и летального исхода.

Клинический анализ больных ПГ во время стационарного лечения действительно показал, что на фоне основной терапии ОИМ и добавления корвитина, существенных осложнений не зафиксировано.

Рецидива ангинозных болей не было. Нарушение ритма в виде экстрасистолы первой и второй градации по Лауну Вольфу зафиксировано у 11 (31%) больных, при этом жизнеугрожающие аритмии не наблюдались. Проявление недостаточности кровообращения (НК) у этих больных (не более II степени) выявлено у 8 (22,8%) пациентов, что удалось легко нивелировать после соответствующей терапии.

На ЭКГ у пациентов ПГ наблюдалась положительная динамика в виде быстрого снижения элевации сегмента ST к изолинии (на 2-4 сутки) и формировался отрицательный зубец T (QT).

При суточном мониторингировании ЭКГ была выявлена депрессия интервала ST не более 2 мм в 3-х и более отведениях у 50% пациентов. Крайне неблагоприятным признаком считалась суточная продолжительность ишемии миокарда более 60 минут при максимальной глубине депрессии сегмента ST более 3 мм и частоте сердечных сокращений миокарда более 100 уд/мин. После терапии корвитином, по данным повторного мониторингирования ЭКГ, на фоне основной терапии удалось нивелировать ишемию миокарда у всех больных ПГ.

По данным ЭхоКГ, при поступлении почти у всех больных ПГ (n=33) величина фракции выброса левого желудочка была ниже 40%, а после лечения корвитином (на 8-10 сутки) удалось увеличить её до 48-53%. У 10 (28,5%) пациентов после лечения корвитином было выявлено увеличение конечного диастолического размера левого желудочка не более 6,0 см, а у остальных больных этот показатель оставался в пределах нормы.

В ПГ больные в период стационарного лечения не нуждались в усиленной и дополнительной терапии. Смертности в ПГ в период стационарного лечения



не было зафиксировано.

Показатели  $\beta$  и  $\delta$  во ВГ, не получавших препарат «Корвитин», в это же время оставались по-прежнему низкими ( $\beta=0,39\pm 0,05$  и  $\delta=0,22\pm 0,06$  мс). Это говорит о том, что стойкое снижение интеграции ЭКР и ВСР в это время сохраняется, и наблюдается рассогласованная регуляция между ЦНС и периферической интракардиальной кардиорецепцией. Спектральная мощность в области ультранизких частот ( $S_{\text{нч}}=0,65\pm 0,06$  отн.ед.), низких частот ( $S_{\text{нч}}=0,46\pm 0,05$ ), высоких частот ( $S_{\text{вч}}=0,31\pm 0,02$ ) и ИВБ= $4,4\pm 0,04$  показали, что во ВГ сохраняется перенапряжение центральных механизмов регуляции сердечного ритма, повышение активности симпатической нервной системы и наблюдается снижение ВСР. В таких случаях, по нашим данным, риск развития осложнений, аритмий и летального исхода в остром периоде ИМ, возможно, будет высоким.

Во время стационарного лечения больных ВГ у 16 (45%) пациентов были обнаружены рецидив ангинозных болей, у 20 (57%) - экстрасистолии высокой градации по Лауну-Вольфу и проявление НК рецидивирующего характера - у 23 (65%) пациентов. С целью разгрузки лёгочной гипертензии, дополнительно использованы высокие дозы мочегонных препаратов с коррекцией электролитов крови. Увеличена по показаниям доза бета-адреноблокаторов, АПФ и продолжена инфузия нитратов до 4 суток.

На ЭКГ снижение сегмента ST до изолинии происходило очень медленно (до 10-14 суток), с формированием аневризмы левого желудочка у 6 (17%) больных.

Необходимо отметить что, по нашим данным, почти у всех больных ВГ (91,5%), при суточном мониторинге ST была выявлена депрессия интервала ST более 2 мм в двух и более отведениях. На фоне эпизодов транзиторной ишемии миокарда почти у всех больных выявлялись экстрасистолы III - V градаций по Лауну - Вольфу. В 91,5% (n=32) случаев, при анализе данных ЭхоКГ, было зафиксировано снижение фракции выброса левого желудочка менее 40%, у 26 (77%) пациентов выявлено увеличение конечного диастолического размера левого желудочка более 7,0 см, а также во всех случаях имело место наличие зон гипо- и акинезий.

Как следует из вышеприведённых данных, для ВГ низкий параметр b характеризует прогностически наиболее неблагоприятный режим - глубокую, устойчивую и продолжительную дезинтеграцию системных связей и, следовательно, высокую вероятность

осложнений при ригидном или лабильном ритме. Эти показатели достоверно соответствуют степени тяжести состояния больных и глубине клинических проявлений нарушения гемодинамики.

Как в действительности и прогнозировалось, летальность во ВГ, в период стационарного лечения, составила 22,8% (8 пациентов). Смертность в 4 случаях наступила в результате фибрилляции желудочков, в двух случаях - отёка лёгких, в одном случае - от разрыва миокарда с гемотораксией и ещё в одном - от кардиогенного шока с рецидивом ангинозных болей на 6 сутки госпитализации.

Во ВГ, при ОИМ, снижение параметра b, с учётом устойчивого снижения ВСР должно расцениваться как признак неблагоприятного значения показателя риска. Действительно, клинические данные показывают, что для больных этой категории во время ОИМ были характерны симптомы как интракардиальных нарушений (признаки эффекта «временной диссоциации сердца», s~RR мин), так и выраженная дисрегуляция ЭКР ЧСС ( $b\leq 0$ ). Это означает, что риск потери регуляторной устойчивости - максимальный, и в действительности наблюдалось клиническое ухудшение состояния больных в виде рецидивирующего течения ОИМ, жизнеугрожающих аритмий, в том числе фибрилляции желудочков, острой левожелудочковой недостаточности и кардиогенного шока.

Таким образом, применение корвитина в комплексном лечении больных ОИМ, возможно, не только задерживает процесс углубления ишемии, ускоряет энергообеспечение клеток, препятствует развитию аритмий, но и, в свою очередь, предотвращает нарушение взаимосвязи между центральной регуляцией сердечного ритма с интракардиальной кардиорецепцией, что приводит к повышению ВСР и снижению летальности от ОИМ.

Исследование ЭКР сердечного ритма, ВСР, баланса вегетативной нервной системы, может быть использовано в скрининговых исследованиях для выявления групп больных с фактором риска нарушения сердечного ритма и развития летального исхода и с целью контроля эффективности проведения превентивного лечения.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Бокерия Л.А. Внезапная сердечная смерть / Л.А. Бокерия, А.Ш. Ревишвили, Н.М. Неминуций.- М.: ГЭОТАР-Медиа. -2011.- 272с.
2. Люсов В.А. Инфаркт миокарда: практическое руководство / В.А.Люсов, Н.А. Волов, И.Г. Гордеев. – М.: Литтерра. - 2010. - 229с.
3. Музалевская Н.И. Стохастические методы функциональной диагностики и коррекции в медицине. Телемедицина: новые информационные технологии на пороге XXI века /под ред. Р.М. Юсупова, Р.И. Полонникова. – СПб. - 1998. - С. 209-243
4. Тополянский А.В. Неотложная кардиология / А.В. Тополянский, О.Б. Талибов. – М.: МЕДпресс-информ. -2010. -352с.
5. Урицкий В.М. Фрактальные структуры и процессы в биологии (обзор) / В.М. Урицкий, Н.И. Музалевская // Биомедицинская информатика. – СПб. -1995. -С. 84-129
6. Якушин С.С. Инфаркт миокарда: руководство / С.С. Якушин. – М.: ГЭОТАР-Медиа. - 2010.- 224с.
7. Ali S. Sudden cardiac death / S. Ali, E.S. Antezano // South. Med. J.- 2006. –V. 9(5). -P. 502-510
8. Lopshire J.C. Sudden cardiac death: a new understanding of risks, mechanisms, and treatment / J.C. Lopshire, D.P. Zipes // Am. Heart J.- 2006. – Vol. 152(4). - P. 636-640
9. Rashidi A. Brain natriuretic peptide as a predictor of sudden cardiac death in patients with myocardial infarction / A. Rashidi, S. Adnan // J. Am. Coll. Cardiol.- 2008. - Vol. 43(12). - P. 757-763
10. Sandercock G.R. Changes in short-term measures of heart rate variability after eight weeks of cardiac rehabilitation / G.R. Sandercock, R. Grocott-Mason, D.A. Brodie // Clin. Auton. Res. - 2010. - Vol. 17(1). - P. 39-45

## Summary

### Evaluation of medication «Corvitin» in complex treatment of patients with acute myocardial infarction

N.H. Olimov, A.D. Nuraddinov, I.I. Musoev, S.H. Asimov

This article presented the efficacy of the medication «Corvitin» in complex therapy of 70 patients with acute myocardial infarction by assessment of heart rate variability disturbances, the central mechanisms of regulation of cardiac rhythm and autonomic balance. Appointment of Corvitin with the standard therapy in acute myocardial infarction prevents the disorders of relationship between the central regulation of heart rhythm and peripheral intracardial reception, which leads to an increase in heart rate variability, decreased hyperactivity of the sympathetic nervous system and thereby reduces the risk of lethal outcome in these patients.

**Key words:** acute myocardial infarction, extracardiac regulation, heart rate variability, Corvitin

#### АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Н.Х. Олимов – директор РКЦК;  
Таджикистан, г. Душанбе,  
ул. И. Сомони, 59  
E-mail: cardio2010@mail.ru