



Диль Станислав Викторович

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ИНТРАКОРОНАРНОГО
ВВЕДЕНИЯ ЭПИНЕФРИНА ПРИ РЕФРАКТЕРНОМ ФЕНОМЕНЕ "NO-
REFLOW" У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С
ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST**

3.1.20. Кардиология (медицинские науки)

Автореферат
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Научно-исследовательский институт кардиологии

Научный руководитель:

доктор медицинских наук **Вышлов Евгений Викторович**

Официальные оппоненты:

**Азаров Алексей
Викторович**

доктор медицинских наук, профессор, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского», отдел эндоваскулярного лечения сердечно-сосудистых заболеваний и нарушений ритма, заведующий

**Починка Илья
Григорьевич**

доктор медицинских наук, доцент, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Нижегородской области Городская клиническая больница № 13 Автозаводского района города Нижнего Новгорода, отделение неотложной кардиологии, заведующий

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Защита состоится «___» _____ 2025 года в _____ часов на заседании диссертационного совета 24.1.215.04, созданного на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» по адресу г. Томск, ул. Киевская 111а, Научно-исследовательский _____ институт _____ кардиологии.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», адрес сайта <http://tnimc.ru/>

Автореферат разослан «___» _____ 2025 года

Ученый секретарь диссертационного
совета, доктор медицинских наук

Гракова Елена Викторовна



ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы и степень разработанности темы исследования

На протяжении последних десятилетий основной задачей кардиологии в области лечения инфаркта миокарда была разработка стратегий и вмешательств, направленных на ограничение его размеров. Эта цель была достигнута благодаря методам ранней коронарной реперфузии, включая тромболитическую терапию и коронарную ангиопластику методом чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) [Ibanez B. et al, 2017]. Летальность пациентов, у которых достигается такая реперфузия, существенно снижается по сравнению с пациентами без такого лечения [Cohen M., et al, 2010, Ma M. et al, 2018]. Однако, польза ранней реперфузии уменьшается из-за явлений микроваскулярной обструкции (МВО) [Kaul S., et al, 2014]. В основе этого явления лежит ряд патогенетических компонентов, таких как эндотелиальная дисфункция, отек перикапиллярных тканей, микроэмболизация атероматозными и тромботическими массами, воспалительная реакция в ответ на ишемию, сосудистый спазм. В течение последних лет при оказании помощи пациентам с инфарктом миокарда с подъемом ST (ИМпST), наряду с рекомендациями о максимально быстром восстановлении эпикардialного кровотока, все большее внимание уделяется микрососудистому повреждению миокарда. Долгое время изучение этого явления было затруднено из-за отсутствия точного метода диагностики. Наличие выраженной МВО в форме феномена "no-reflow" оценивали с помощью инвазивной коронарной ангиографии (КАГ) и эхокардиографии с контрастированием.

С широким внедрением магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца с контрастированием, данная методика стала золотым стандартом диагностики МВО благодаря высокому пространственному разрешению и высокой воспроизводимости [Beijnink C. et al, 2021]. В последние годы был проведен ряд исследований с использованием кардио-МРТ-визуализации. Было показано, что МВО связана с большим инфарктом миокарда и увеличением частоты серьезных неблагоприятных сердечных событий (MACE) [Zia M., et al, 2012, Waha S., et al, 2017, Kranenburg M., et al, 2014]. А объем МВО коррелирует с увеличением смертности, госпитализаций по поводу острой сердечной недостаточности и неблагоприятным ремоделированием левого желудочка (ЛЖ), независимо от размера инфаркта [Kloner R., et al, 2017]. На этой основе было предложено использовать этот феномен не только для прогнозирования исходов заболевания [Reinstadler S., et al, 2019], но и в качестве новой мишени в лечении ИМпST [Robbers L., et al, 2013, Kranenburg M., et al, 2014].

Динамическая однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) еще больше расширяет наше понимание феномена «no-reflow», предоставляя количественные данные в реальном времени о миокардиальном кровотоке в условиях стресса, что позволяет детально оценить микрососудистую функцию и коронарный резерв. В отличие от статической визуализации, динамические методы фиксируют вызванные стрессом изменения в перфузии миокарда, предлагая детальную перспективу дисфункции коронарного резерва [Liu H., et al, 2021].

Конечно-диастолическое давление левого желудочка (КДД ЛЖ) может служить дополнительным маркером, указывающим на повышенное напряжение стенки, которое может неблагоприятно влиять на миокардиальный кровоток. Повышенное КДД ЛЖ отражает повышенное диастолическое напряжение стенки и нарушенный гемодинамический статус, потенциально ухудшая микрососудистую перфузию, усугубляя ишемическое повреждение и

ограничивая восстановление тканей в случаях «no-reflow» [Kapur N., et al, 2021, Рябова Т.Р., и др, 2023]. На сегодняшний день, имеется несколько лекарственных средств и вмешательств, которые позволяют профилактировать развитие феномена "no-reflow" [Rezkalla S., et al, 2017].

Часть лекарственных средств и методик, такие как блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов, аденозин и тромбоэкстракция, с переменным успехом продемонстрировали способность улучшать косвенные маркеры реперфузии, такие как улучшение ангиографического кровотока и лучшее разрешение подъема сегмента ST [Hausenloy D., et al, 2017, Zhao Y., et al, 2013]. У некоторых пациентов феномен "no-reflow" оказывается рефрактерным к применению общепринятых методов лечения. В таком случае говорят о рефрактерном феномене "no-reflow". В настоящий момент, научные работы по оценке эффективности лечения рефрактерного феномена "no-reflow" немногочисленны и представлены клиническими случаями [Skelding K., et al, 2002] и пилотными исследованиями [Darwish A., et al, 2022, Navarese E., et al, 2020]. Что касается МВО, то в настоящий момент не существует средства успешно апробированного для снижения объема МВО при феномене "no-reflow". Таким образом, подходы к лечению МВО в настоящее время опираются на весьма ограниченную доказательную базу, хотя по профилактике и лечению феномена "no-reflow" имеется немало исследований [Rezkalla S., et al, 2017]. Учитывая что, одним из основных потенциально обратимых факторов в патогенезе феномена "no-reflow" является микрососудистый артериолярный спазм, можно ожидать положительный эффект от препаратов с коронаролитическим эффектом. Одним из таких препаратов является эпинефрин (адреналин).

В то время как основные эффекты введения высоких доз эпинефрина заключаются в положительном инотропном и хронотропном действии через стимуляцию бета-1 рецепторов, более низкие дозы вызывают расширение коронарных сосудов из-за их агонистических эффектов к бета-2 рецепторам. Опубликованы результаты нескольких небольших по объему пилотных исследований по испытанию интракоронарного введения эпинефрина при рефрактерном феномене "no-reflow", где он продемонстрировал способность улучшать отдельные маркеры реперфузии, в виде улучшения ангиографического кровотока и лучшего разрешения подъема сегмента ST [Darwish A., et al, 2022, Navarese E., et al, 2020, Vyshlov E., et al, 2024], при этом влияние на феномены микрососудистого повреждения не оценивались.

Гипотеза исследования

Интракоронарное введение эпинефрина позволит улучшить коронарную микроциркуляцию после проведения ЧКВ у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и рефрактерным феноменом "no-reflow", что обеспечит лучшее сохранение систолической функции ЛЖ и приведет к улучшению прогноза и клинического течения заболевания.

Цель исследования

Оценить эффективность и безопасность интракоронарного введения эпинефрина с целью купирования рефрактерного феномена "no-reflow" у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST при выполнении ЧКВ.

Задачи исследования

1. Изучить влияние интракоронарного введения эпинефрина на коронарный кровоток у пациентов с острым инфарктом миокарда и рефрактерным феноменом "no-reflow" во время выполнения ЧКВ.

2. Оценить влияние интракоронарного введения эпинефрина на миокардиальную перфузию в госпитальный период острого инфаркта миокарда, осложненного рефрактерным феноменом "no-reflow".

3. Оценить воздействие интракоронарного введения эпинефрина на структурно-функциональные параметры ЛЖ в остром периоде инфаркта миокарда с рефрактерным феноменом "no-reflow".

4. Изучить влияние интракоронарного введения эпинефрина на показатели гемодинамики во время ЧКВ у пациентов с острым инфарктом миокарда и рефрактерным феноменом "no-reflow".

5. Изучить влияние интракоронарного введения эпинефрина во время ЧКВ у пациентов с острым инфарктом миокарда и рефрактерным феноменом "no-reflow" на клиническое течение заболевания в госпитальный и амбулаторный этапы наблюдения.

Методология и методы исследования

Научно-квалификационная работа является исследованием, выдвигающим научную гипотезу, динамическим (продольным), интервенционным, проспективным (когортным), активно контролируемым и рандомизированным.

Методологической основой диссертационной работы стали зарубежные и отечественные исследования в области изучения патофизиологии и методов лечения рефрактерного феномена "no-reflow", а также возможностей МРТ сердца в оценке эффективности различных видов лечения. В соответствии с целью и задачами, поставленными в данной работе, был разработан дизайн исследования, включающий госпитальный и амбулаторный этапы наблюдений.

Объект исследования: пациенты с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и рефрактерным феноменом "no-reflow" во время экстренного ЧКВ.

Феномен "no-reflow" определялся как снижение антеградного ангиографического кровотока в инфаркт-связанной коронарной артерии (ИСКА) по шкале TIMI<3, после раскрытия стента, при этом диссекция и острый тромбоз стента были исключены. Феномен "no-reflow" определялся как рефрактерный, когда он не разрешался с помощью применения как минимум одного из следующих средств: нитроглицерин, аденозин, папаверин, гликопротеиновые ингибиторы IIb/IIIa, тромбаспирация.

При развитии рефрактерного феномена "no-reflow" больные рандомизировались методом конвертов по группам: 1-я группа (основная), пациентам которой в ИСКА через направляющий катетер однократно вводился эпинефрин 100 мкг. Для получения раствора адреналина, 1 мл 0,1% раствора разводили в 50 мл физиологического раствора (20 мкг/мл); из полученного раствора производили забор 5 мл, который содержал 100 мкг эпинефрина. Пациенты 2-й группы (контрольной) получали стандартную терапию (введение еще одного препарата из выше перечисленного списка, как правило, или нитроглицерина или ингибитора IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов). Всем пациентам проводился стандартный объем клинико-лабораторных, инструментальных исследований и лечебных мероприятий.

Для изучения микрососудистого повреждения миокарда использовали МРТ сердца с контрастным усилением на третьи-пятые сутки после индексного коронарного события. Биомеханика сердца оценивалась с помощью стандартного протокола трансторакальной эхокардиографии на 2-е и 7-е сутки заболевания. С целью оценки миокардиального кровотока и миокардиального резерва, на 7-10 сутки от поступления, пациентам проводилась динамическая ОФЭКТ.

Научная новизна

Впервые обнаружено, что у пациентов с острым инфарктом миокарда и развившимся во время ЧКВ рефрактерным феноменом "no-reflow" введение 100 мкг эpineфрина в инфаркт-связанную коронарную артерию (ИСКА) приводит к купированию этого феномена и восстановлению эпикардialного кровотока у большинства (55,6%) больных.

Впервые показано, что у пациентов с острым инфарктом миокарда и развившимся во время ЧКВ рефрактерным феноменом "no-reflow" введение 100 мкг эpineфрина в ИСКА обеспечивает уменьшение объема микроваскулярной обструкции и более эффективное сохранение фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ).

Впервые показано, что у пациентов с острым инфарктом миокарда и развившимся во время ЧКВ рефрактерным феноменом "no-reflow" введение 100 мкг эpineфрина в ИСКА является безопасной процедурой, при которой кратковременное повышение АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) не требует дополнительных медикаментозных вмешательств и не приводит к жизнеугрожающим осложнениям. Впервые проведена мультимодальная оценка миокардialного кровотока у пациентов с рефрактерным феноменом "no-reflow" с использованием инвазивной КАГ, контрастной МРТ и динамической ОФЭКТ.

Теоретическая значимость

Развитие феномена "no-reflow" при ИМпСТ обусловлено целым рядом патофизиологических механизмов, поэтому с целью его купирования изучалось применение медикаментов с разными механизмами действия. Несмотря на то, что при этом удавалось обнаружить положительные эффекты на отдельные показатели коронарного кровотока, убедительных данных по улучшению выживаемости больных и частоте осложнений не получено. Поэтому эта проблема сохраняет свою актуальность и соответственно требует решения. Эpineфрин – это препарат, который обычно используется для повышения АД и ЧСС, но в небольших дозах он является мощным коронаролитиком, таким образом, если использовать его только как коронаролитик, повышение АД и ЧСС выступает в качестве побочного эффекта лечения. В настоящей работе показано, что эpineфрин действительно устраняет один из главных патогенетических механизмов феномена "no-reflow" – коронарospазм, что приводит не только к улучшению эпикардialного кровотока, но и коронарной микроциркуляции в виде уменьшения МВО. Это в итоге реализуется в улучшение сократимости миокарда. При этом в использованных дозах такое лечение приводит к достаточно «мягкому» повышению АД и ЧСС, которое не требует дополнительной медикаментозной коррекции. Таким образом, в работе предложен новый подход для купирования рефрактерного феномена "no-reflow", подтверждающий роль коронарospазма при этом осложнении и который может быть основой для дальнейших исследований, в частности изучения комбинации эpineфрина с другими препаратами, улучшающими коронарный кровоток.

Практическая значимость

В работе показана возможность безопасного болюсного медленного введения 100 мкг эpineфрина в устье ИСКА у пациентов с острым инфарктом миокарда при развитии рефрактерного феномена "no-reflow". При этом получены доказательства улучшения коронарного кровотока и уменьшения повреждения миокарда. Наиболее важным клиническим результатом предложенного метода лечения является улучшение сократимости миокарда в виде лучшего сохранения фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) по сравнению с контрольной группой. Также обнаружена тенденция к уменьшению частоты

развития MACE при наблюдении пациентов после выписки из стационара. Таким образом, при увеличении количества случаев использования этого метода лечения, можно ожидать улучшения качества жизни пациентов, как результат сохранения сократительной способности миокарда. Предложенный метод лечения не требует дополнительного оборудования или специальных курсов повышения квалификации врачей, не повышает стоимость лечения, может применяться в любой рентген-операционной и при широком использовании будет способствовать улучшению исходов заболевания.

Личный вклад автора

Автор самостоятельно проанализировал русскоязычную и англоязычную литературу по исследуемой теме. Разработал дизайн-протокол исследования, который зарегистрировал в международной базе Clinicaltrials.gov. Проводил отбор пациентов и их последующую рандомизацию, курировал пациентов в качестве дежурного кардиолога во время выполнения ЧКВ и введения эпинефрина, а также как лечащий врач во время госпитального периода с последующим амбулаторным наблюдением. Сформировал исходные базы данных, с последующим их заполнением статистической обработкой, проанализировал полученные результаты и представил их в графической форме, сформулировал выводы, написал тезисы и научные статьи, выступал с устными и стендовыми докладами на ведущих российских и международных кардиологических и терапевтических конгрессах.

Положения, выносимые на защиту

1. При развитии рефрактерного феномена "no-reflow" во время проведения ЧКВ у пациентов с острым инфарктом миокарда введение 100 мкг эпинефрина в устье инфаркт-связанной коронарной артерии приводит к улучшению эпикардialного кровотока и коронарной микроциркуляции.

2. Интракоронарное введение эпинефрина во время проведения ЧКВ у пациентов с острым инфарктом миокарда и рефрактерным феноменом "no-reflow" способствует сохранению систолической функции левого желудочка.

3. Интракоронарное введение 100 мкг эпинефрина во время проведения ЧКВ у пациентов с острым инфарктом миокарда и рефрактерным феноменом "no-reflow" приводит к кратковременному повышению АД и ЧСС, которое не требует медикаментозной коррекции, без развития жизнеугрожающих осложнений.

4. Интракоронарное введение эпинефрина во время проведения ЧКВ у пациентов с острым инфарктом миокарда и рефрактерным феноменом "no-reflow" обеспечивает тенденцию к уменьшению частоты больших сердечно-сосудистых событий (MACE) в течение 30 дней от начала заболевания.

Внедрение в практику

Результаты исследования послужили причиной внедрения протокола лечения рефрактерного феномена "no-reflow" у пациентов с ИМпST на базе НИИ кардиологии Томского НИМЦ (г. Томск). Также результаты исследования введены в образовательный процесс кафедры кардиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, используются при обучении ординаторов НИИ кардиологии Томского НИМЦ (г. Томск).

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных в ходе исследования данных подтверждена достаточной для получения статистически значимых результатов выборкой пациентов, широким

спектром современных инструментальных и лабораторных исследований, включая мультимодальную оценку коронарного кровотока, соответствием дизайна исследования поставленным в ходе планирования работы целям и задачам. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, полностью основаны на оригинальных данных, полученных в исследовании. С учетом результатов ранее проведенных исследований и на основании метода Блэнда–Альтмана. По завершении исследования была выполнена апостериорная оценка статистической мощности для анализа различий в частоте достижения ТИМИ 3 между группами 1 и 2. Анализ результатов проводился с использованием современных методов статистической обработки (программа STATISTICA 10.0).

Материалы диссертации были неоднократно доложены на российских и международных конференциях. Научный доклад по диссертационной тематике два раза удостоен диплома 1 степени: в конкурсе молодых ученых XIII международного конгресса «кардиология на перекрестке наук» (12.2023, Тюмень), XIX национального конгресса терапевтов (20-22 ноября, Москва). А также диплома 2 степени: в конкурсе молодых ученых Российского национального конгресса кардиологов (09.2024, Санкт-Петербург).

Публикации

По результатам исследования опубликовано 9 научных работ, из них 3 статьи в научных журналах и изданиях, включенных в перечень рецензируемых научных изданий Высшей аттестационной комиссии Российской Федерации для представления результатов диссертационных работ, относящихся к категории K1 (из них 3 - Scopus, 2 - WoS, 1 - в журнале Q1 Scopus), 4 тезиса в сборниках тезисов Всероссийских конференций, 1 тезис в сборниках зарубежных конференций, 1 глава в коллективной монографии, 2 победы в конкурсе молодых ученых в рамках конгрессов с международным участием. Протокол исследования NCT04573751 и его результаты опубликованы на сайте Clinicaltrials.gov.ru.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на страницах 150 машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, трех глав, заключения, выводов, списка использованной литературы. Работа иллюстрирована 20 рисунками и 22 таблицами. Библиографический указатель содержит 149 источников литературы, из них 21 отечественных и 128 зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении отражена актуальность темы диссертации, сформулированы цели и задачи исследования, научная новизна, теоретическое и практическое значение работы. В первой главе проведен анализ отечественной и зарубежной литературы. Вторая глава диссертации посвящена описанию материалов и методов исследования. Третья глава посвящена описанию. В четвертой главе обсуждаются полученные результаты.

Материалы и методы исследования

В одноцентровое, проспективное, открытое, активно контролируемое, интервенционное исследование было включено 90 пациентов, проходивших обследование и лечение в НИИ кардиологии Томского НИМЦ в период 2020-2024 гг. Пациенты были рандомизированы на 2 группы: 45 пациентов 1 группы получали эпинефрин, 45 пациента из 2 группы (контрольной) получали стандартную терапию, без эпинефрина (рисунок 1).

Письменное информированное согласие на вмешательство получено от всех пациентов до их включения в исследование. Исследование зарегистрировано на

ClinicalTrials.gov: NCT04573751. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом (№203 от 14.10.2020г.).

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Добровольное информированное согласие.
2. Мужчины и женщины в возрасте 18 лет и старше.
3. Острый инфаркт миокарда с подъемом ST, осложнившийся во время проведения ЧКВ рефрактерным феноменом "no-reflow".
4. Выполненная реперфузия ИСКА в сроки не позднее 24 часов от момента появления первых симптомов инфаркта миокарда.

Критерии исключения пациентов из исследования:

1. Отказ пациента от участия в исследовании.
2. Рефрактерный шок, требующий механической поддержки кровообращения.
3. Аллергические реакции на введение контрастного вещества, адреналина в анамнезе.
4. Противопоказания для проведения МРТ: установленный кардиостимулятор; ферромагнитные или электронные имплантаты среднего уха; большие металлические имплантаты; кровоостанавливающие клипсы сосудов головного мозга.
5. Острые психические расстройства (соматогенный делирий).
6. Хроническая болезнь почек 4–5 стадии или острое почечное повреждение (СКФ по формуле CKD-EPI < 30 мл/мин).

Первичной конечной точкой являлось достижение коронарного кровотока TIMI 3 в ИСКА. Вторичные конечные точки включали: а) процентное соотношение объема МВО к массе миокарда ЛЖ, по данным МРТ; б) размер зоны риска по данным МРТ; в) наличие МВО; г) наличие ГМП; д) размер инфаркта миокарда по данным МРТ; е) глобальный миокардиальный кровоток в покое; ж) глобальный резерв коронарного кровотока; з) глобальный резерв коронарного кровотока; и) уровень тропонина I через 12-24 часа от поступления; к) разрешение подъема сегмента ST на ЭКГ более 50 % в течение 1 часа после ЧКВ; л) фракцию выброса (ФВ), конечный диастолический объем (КДО), конечный систолический объем (КСО), индекс нарушения локальной сократимости (ИНЛС) ЛЖ по данным эхокардиографии при поступлении и через 7-10 дней; м) изменение систолического, диастолического АД, ЧСС после введения эпинефрина; н) нарушения ритма сердца (НРС) после введения эпинефрина; о) события MACE в течение 30 дней наблюдения.

Основные методы исследования

Всем пациентам проводился стандартный объем клинико-лабораторных, инструментальных исследований и лечебных мероприятий. Все участники прошли селективную коронарную ангиографию с использованием ангиоскопа SIEMENS ARTIS ZEE FLOOR Xray. В течение 1-2 дней после поступления и повторно на 7-10 день всем пациентам проводилась трансторакальная эхокардиография с использованием ультразвуковой системы Philips CX50, оснащенной датчиком s5-1.

Стандартная трансторакальная эхокардиография проводилась в соответствии с рекомендациями Американского общества эхокардиографии. Исследование включало получение парастернальных длинноосевых и короткоосевых проекций, а также апикальных 2-камерных и 4-камерных проекций. Всем пациентам проводили оценку КДД ЛЖ. КДД ЛЖ оценивали неинвазивно с помощью доплеровской эхокардиографии, в частности, через отношение E/e'.



Рисунок 1 – Дизайн исследования

Скорость трансмитрального потока (Е) и ранняя диастолическая скорость митрального кольца (е') измерялись для расчета этого отношения, что давало косвенную оценку КДД ЛЖ. МРТ сердца проводилась на клиническом магнитно-резонансном томографе мощностью 1,5 Тесла (VantageTitan 1,5 T, Toshiba). Изображения получались в течение нескольких задержек дыхания с использованием пакета программного обеспечения для сердца. Динамическая ОФЭКТ выполнялась на гибридном компьютерном томографе Discovery NM/CT 570c (GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA), оснащенный гамма-камерой с полупроводниковыми кадмий-цинк-теллуридовыми детекторами (Cadmium-Zinc-Telluride, CZT). Все полученные сцинтиграфические изображения были обработаны на специализированной рабочей станции Xeleris II (GE Healthcare, Haifa, Israel). Оценка миокардиального кровотока, коронарного резерва и миокардиальной перфузии проводилась с помощью специализированного программного обеспечения 4DM Reserve v.2015 и Corridor 4DM SPECT (INVIA, Ann Arbor, MI, USA). Комплекс лечебно-диагностических процедур и их сроки иллюстрированы на рисунке 2.

Статистический анализ проводился при помощи программ STATISTICA 10.0 (StatSoft, Dell, США). Нормальность выборочного распределения количественных показателей проверялась по критерию Шапиро-Уилка. Нормально распределенные показатели представлены средним значением и стандартным отклонением, ($m \pm SD$), а при отсутствии нормального распределения – медианой (Me) и межквартильным размахом ($Q1$; $Q3$). Категориальные показатели описывались абсолютными и относительными (в %) частотами встречаемости. Для выявления статистически значимых различий количественных показателей в независимых группах пациентов с разными типами лечения и распределением данных отличного от нормального, использовался непараметрический критерий Манна-Уитни. Для выявления статистически значимых различий количественных показателей в независимых группах пациентов с разными типами лечения и нормальным распределением, использовался t-критерий Стьюдента. Для выявления статистически значимых различий количественных показателей в динамике, при нормальном распределении использовался парный критерий Стьюдента и дисперсионный анализ повторных измерений. Для выявления статистически значимых различий количественных показателей в динамике при распределении данных отличных от нормального, использовался критерий Уилкоксона. Сравнение категориальных данных между независимыми группами проводилось с использованием хи-квадрат (χ^2) критерия Пирсона или, при малых выборках, точного критерия Фишера. В качестве порогового уровня значимости выбран $p=0,05$.

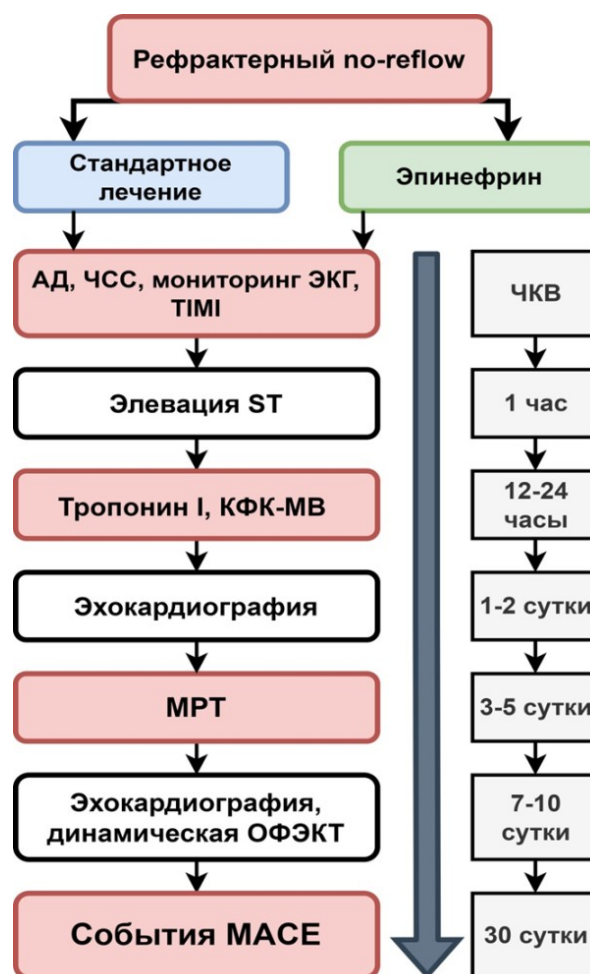


Рисунок 2 – Комплекс лечебно-диагностических процедур и их сроки.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Набор пациентов осуществлялся с декабря 2020 года по март 2024 года. Всего 2104 пациентов со STEMI были направлены на экстренное ЧКВ. Из них у 268 (12,7%) пациентов развился феномен "no-reflow", который оказался рефрактерный к стандартному лечению в 112 (5,3%) случаев. У 22 пациента обнаружены критерии исключения. Таким образом, 90 пациентов были включены в исследование и рандомизированны на 2 группы: 45 пациентов 1 группы получали эпинефрин, 45 пациента из 2 группы (контрольной) получали стандартную терапию, без эпинефрина. Схема, отражающая ход набора пациентов в исследования представлена на рисунке 3.

Исходная характеристика пациентов в зависимости от типа лечения

Средний возраст пациентов составил $64,9 \pm 10,4$ и $63,3 \pm 11,5$ года в 1-й и 2-й группах соответственно. В обеих группах преобладали мужчины: 66,7 и 77,8%. Почти все страдали гипертонической болезнью: 100 и 93,3%. В анамнезе стенокардия была у небольшого числа пациентов: 13,3% и у 17,8% соответственно. Перенесенный инфаркт миокарда (ПИКС) был у 6,7% пациентов в группе эпинефрина и у 8,9% в группе стандартной терапии. Время баллон составило 210 (154; 600) минут в группе эпинефрина и 280 (135; 574) минут в группе стандартной терапии. ($p=0,628$). Количество пациентов, имеющих облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей в группе эпинефрина оказалась статистически значимо больше: 88,9 против 71,1% ($p=0,035$). По другим анамнестическим характеристикам, группы не имели статистически значимых различий (таблица 1).

В обеих группах пациенты получали весь объем медикаментозной терапии согласно актуальным на тот момент клиническим рекомендациям, и частота применения лекарственных средств не различалась между группами (таблица 1).

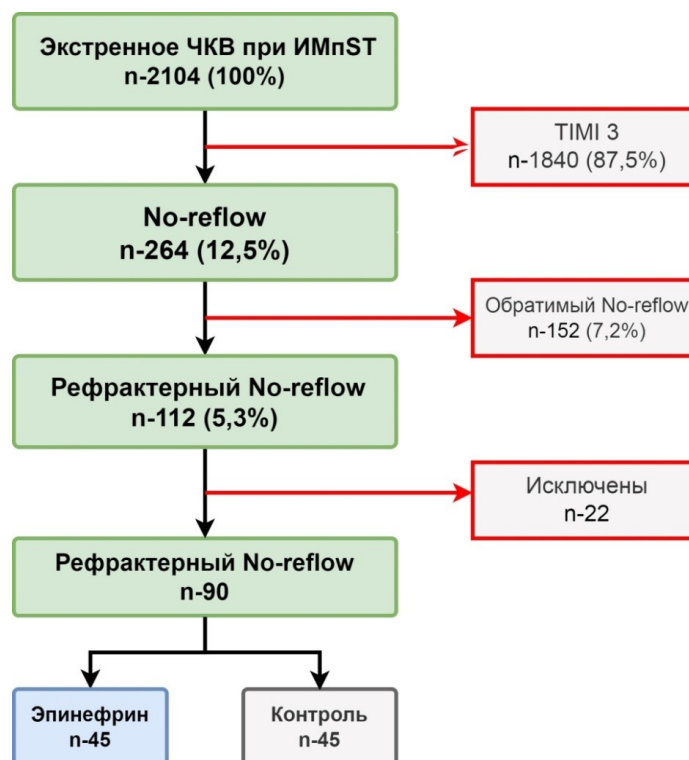


Рисунок 3 – Ход набора пациентов в исследование

Ангиографически визуализируемый тромбоз ИСКА выявлялся у 48,9% в группе эпинефрина и в 60% случаях в группе контроля ($p = 0,237$). Техника «прямого стентирования» применялась в 11,1% случаев в каждой из групп. Группы не различались по варианту инфаркт ассоциированной коронарной артерии (ИСКА). Для купирования "no-reflow" использовались общепринятые методы лечения. Тромбаспирация применялась одинаково часто: 33,3% против 51,1% в 1-й и 2-й группах соответственно ($p=0,071$). Ингибиторы IIb/IIIa использовались с идентичной тромбаспирацией частотой: 33,3% против 51,1%, что также не показало статистически значимых различий. Наиболее часто применялся нитроглицерин: 86,7% против 71,1% ($p=0,102$). Реже использовались папаверин и аденозин: 8,9% против 4,4% ($p=0,382$) и 6,7% против 11,1% ($p=0,439$) соответственно. Коронарный кровоток в ИСКА по шкале TIMI после имплантации стента между группами не различался: TIMI 0 наблюдался у 4,4% против 6,7% ($p=0,645$), TIMI 1 - 22,2% против 8,9% ($p=0,081$) и TIMI 2 - у 73,3% против 84,4% ($p=0,133$) в группе эпинефрина и контроля соответственно. По другим исходным инструментальным и физикальным данным пациенты двух групп между собой статистически значимо не различались (таблица 1).

Таблица 1 - Характеристика пациентов в зависимости от типа лечения

Показатель	Эпинефрин n=45	Стандартная терапия n=45	p
Возраст, лет	64,9±10,4	63,3±11,5	0,490
Мужчины, n (%)	30 (66,7)	35 (77,8)	0,239
Гипертоническая болезнь, n (%)	45 (100)	42 (93,3)	0,078
Курение, n (%)	22 (48,9)	28 (62,2)	0,203
Индекс массы тела, кг/м ²	27,6 (25,3; 32,8)	29,0 (26,8; 32,3)	0,369
Площадь поверхности тела, м ²	1,9 (1,8; 2,2)	2,0 (1,8; 2,1)	0,399
Сахарный диабет, НТУ, n (%)	20 (44,4)	24 (53,3)	0,399
Дислипидемия, n (%)	34 (75,6)	36 (80,0)	0,612
ПИКС, n (%)	3 (6,7)	4 (8,9)	0,694
Периферических атеросклероз, n (%)	40 (88,9)	32 (71,1)	0,035
ОНМК в анамнезе, n (%)	6 (13,3)	3 (6,7)	0,292
Фибрилляция предсердий, n (%)	5 (11,1)	6 (13,3)	0,748
Время боль-баллон, мин	210,0 (154,0;600,0)	280,0 (135,0;574,0)	0,628
Тромболитическая терапия, n (%)	13 (28,9)	11 (24,4)	0,634
<i>Лабораторные данные</i>			
СКФ по СКD-EPI, мл/мин/1,73 м ²	65,4±13,8	68,1±14,9	0,373
Лейкоциты, единиц *10 ⁹	11,5 (9,7; 14,6)	11,4 (9,6; 13,7)	0,493
СОЭ, мм/час	11,5 (7,0; 23,0)	16,0 (8,0; 28,0)	0,259
СРБ, мг/л	20,9 (11,5; 40,1)	18,8 (8,1; 36,0)	0,482
Тромбоциты единиц*10 ¹²	242,0 (202,0 294,0)	219,0 (194,0 251,0)	0,195
Глюкоза, ммоль/л	8,4 (7,4; 10,5)	9,4 (7,5; 11,0)	0,404
Холестерин, ммоль/л	5,0 (4,3; 5,7)	5,4 (4,6; 6,1)	0,113
Триглицериды, ммоль/л	1,2 (0,6; 1,9)	1,6 (0,8; 2,2)	0,159
<i>Степень ОШ по шкале Killip при поступлении</i>			
Killip I, n (%)	31 (68,9)	35 (77,8)	0,340

Продолжение таблицы 1

Killip II, n (%)	3 (6,7)	3 (6,7)	1,0
Killip III, n (%)	4 (8,9)	4 (8,9)	1,0
Killip IV, n (%)	7 (15,6)	3 (6,7)	0,180
<i>Ингибитор P2Y12</i>			
Клопидогрел, n (%)	24 (53,3)	21 (46,7)	0,399
Тикагрелор, n (%)	20 (44,4)	24 (53,3)	0,399
Прасугрел, n (%)	1 (2,2)	0 (0)	0,315
<i>Параметры ЧКВ</i>			
Тромбоз, n (%)	22 (48,9)	27 (60,0)	0,237
Прямое стентирование, n (%)	5 (11,1)	5 (11,1)	1,0
<i>ИСКА</i>			
ПНА, n (%)	24 (53,3)	27 (60,0)	0,523
ОА, n (%)	4 (8,9)	4 (8,9)	1,0
ПКА, n (%)	15 (33,3)	11 (24,4)	0,250
ЗМЖВ, n (%)	1 (2,2)	2 (4,4)	0,557
ВТК, n (%)	1 (2,2)	1 (2,2)	1,0
<i>Локализация инфаркта миокарда</i>			
Передний, n (%)	25 (55,6)	27 (60,0)	0,670
Нижний, n (%)	20 (44,4)	18 (40,0)	0,895
Тромбаспирация, n (%)	15 (33,3)	23 (51,1)	0,439
Ингибиторы IIb/IIIa, n (%)	15 (33,3)	23 (51,1)	0,071
Папаверин, n (%)	4 (8,9)	2 (4,4)	0,382
Нитроглицерин, n (%)	39 (86,7)	32 (71,1)	0,102
Аденозин, n (%)	3 (6,7)	5 (11,1)	0,439
Суммарное количество средств	1,7±0,3	1,9±0,4	0,457
<i>Степень кровотока по шкале TIMI после ЧКВ (до введения эпинефрина)</i>			
TIMI 0, n (%)	2 (4,4)	3 (6,7)	0,645
TIMI 1, n (%)	10 (22,2)	4 (8,9)	0,081
TIMI 2, n (%)	33 (73,3)	38 (84,4)	0,133
Примечание — ВТК – ветвь тупого края; ЗМЖВ – задняя межжелудочковая ветвь; ИСКА – инфаркт связанная коронарная артерия; НТУ – нарушение толерантности к углеводам; ОА – огибающая артерия; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ОСН – острая сердечная недостаточность; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ПКА – правая коронарная артерия; ПНА – передняя нисходящая артерия; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; СОЭ — скорость оседания эритроцитов; СРБ — С-реактивный белок; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; Killip (Киллип) - классификация острой сердечной недостаточности, которая используется у пациентов с подтвержденным острым коронарным синдромом; TIMI - Thrombolysis In Myocardial Infarction.			

Влияние эпинефрина на уровень маркеров некроза миокарда, ангиографический кровоток и динамику сегмента ST

После введения эпинефрина, в основной группе значительно чаще достигался кровоток TIMI 3 в ИСКА: 55,6% против 28,9% ($p=0,01$) и резолуция подъема ST $>50\%$ после ЧКВ: 77,8% против 35,6% ($p<0,001$) (таблица 2, рисунок 4).

В основной группе зарегистрированы меньшие значения пикового уровня тропонина I: 23,1 (12,7;25,0) нг/мл против 25 (18,9;38,0) нг/мл ($p=0,023$) (таблица 2).

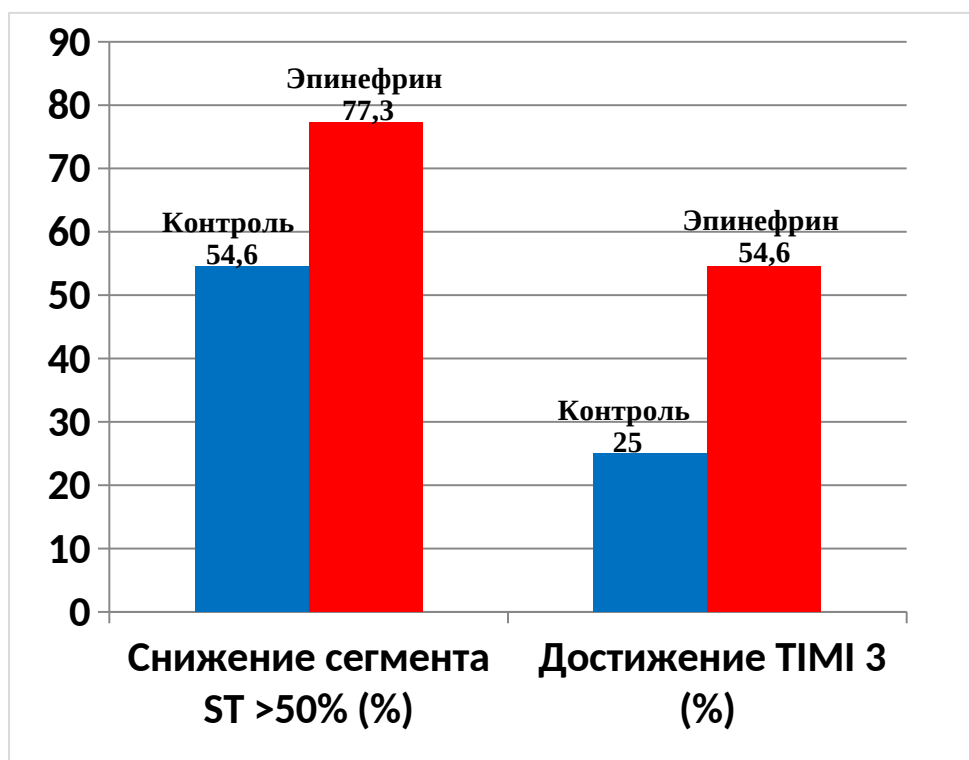


Рисунок 4 - Скорость резолуции сегмента ST и кровотока в ИСКА по шкале TIMI у пациентов с ИМпСТ и рефрактерным феноменом "no-reflow"

Таблица 2 - Динамика маркеров некроза, коронарный кровоток и динамика сегмента ST у пациентов с ИМпСТ и рефрактерным феноменом "no-reflow" в зависимости от типа лечения

Показатель	Эпинефрин n=45	Стандартная терапия n=45	p
<i>Лабораторные данные</i>			
Тропонин I при поступлении, нг/мл	0,3 (0,1; 3,3)	0,8 (0,1;2,1)	0,705
Пиковый уровень Тропонина I, нг/мл	23,1 (12,7;25,0)	25 (18,9;38)	0,023
КФК-МВ при поступлении, ед/л	32 (24;67)	38,5 (23;81)	0,997
Пиковый уровень КФК-МВ, ед/л	151,5 (62,5;266,8)	150,1 (106;290)	0,380
<i>Инструментальные данные</i>			
Достижение TIMI 3, n (%)	25 (55,6)	13 (28,9)	0,010
Снижение элевации ST $>50\%$ в течение 1 часа, n (%)	35 (77,8)	16 (35,6)	$<0,001$
Примечание — КФК-МВ — МВ фракция креатинфосфокиназы, TIMI - thrombolysis in myocardial infarction.			

Влияние эпинефрина на структурно-функциональные показатели ЛЖ

Показатели КДО и КСО после ЧКВ на 1-2 сутки от начала заболевания, были ниже в основной группе в сравнении с группой контроля: 95,0 (79,8;117,0) мл против 109,5 (98,0;124,0) мл; ($p = 0,025$) и 50,0 (37,8;65,0) мл против 61,0 (50,0;70,0) мл; ($p = 0,02$) соответственно. При этом ФВ ЛЖ на 1-2 сутки значимо не различалась: $48,0 \pm 9,2$ % и $45,8 \pm 10,2$ % в 1-й и 2-й группах соответственно ($p = 0,289$). Также не выявлено различий в показателе индекса нарушений локальной сократимости (ИНЛС) между группой эпинефрина и группой контроля $1,56 \pm 0,36$ против $1,57 \pm 0,35$ соответственно ($p=0,505$). На 7-10 сутки отмечены более низкие показатели КДО и КСО в основной группе относительно группы контроля 104,0 (89,8;120,3) мл против 122,5 (108,0;136,0) мл; ($p = 0,001$) и 48,0 (40,3;65,0) мл против 66,5 (54,0;76,0) мл; ($p < 0,001$) соответственно, а также ФВ ЛЖ в группе эпинефрина оказалась выше относительно группы контроля $50,9 \pm 8,6$ % против $46,7 \pm 8,8$ %; ($p=0,009$). Показатель ИНЛС на 7-10 сутки между группами не различался $1,52 \pm 0,31$ против $1,61 \pm 0,37$; ($p=0,499$) (таблица 3).

В основной группе в динамике на 7-10-й день заболевания не было обнаружено изменения КДО ($p=0,12$), КСО ($p=0,238$), а показатель ФВ ЛЖ был значимо выше ($p<0,001$), по сравнению с 1-2 сутками (Таблица 4).

Таблица 3 - Эхокардиографические показатели у пациентов с ИМпСТ и рефрактерным феноменом "no-reflow" в зависимости от типа лечения

Показатель	Эпинефрин n=45	Стандартная терапия n=45	p
КДО ЛЖ в 1-2 день, мл	95 (79,8;117)	109,5 (98;124)	0,025
КСО ЛЖ в 1-2 день, мл	50 (37,8;65)	61 (50;70)	0,020
ФВ ЛЖ на 1-2 день, %	$48 \pm 9,2$	$45,8 \pm 10,2$	0,289
ИНЛС на 1-2 день	$1,56 \pm 0,36$	$1,57 \pm 0,35$	0,505
Е/е' на 1-2 день	8,7 (7,8;12,4)	8,3 (7,3;9,4)	0,446
КДО ЛЖ в 7-10 день	104 (89,8;120,3)	122,5 (108;136)	0,001
КСО ЛЖ в 7-10 день	48 (40,3;65)	66,5 (54,0;76)	<0,001
ФВ ЛЖ на 7-10 день	$50,9 \pm 8,6$	$46,7 \pm 8,8$	0,026
ИНЛС на 7-10 день	$1,52 \pm 0,31$	$1,61 \pm 0,37$	0,499
Е/е' на 7-10 день	9,4 (8,7;14,6)	9,6 (8,4;14,0)	0,957
Примечание — ИНЛС — индекс нарушения локальной сократимости, КДО — конечный диастолический объем, КСО — конечный систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ФВ — фракция выброса.			

В контрольной группе наблюдалось увеличение показателя КДО ($p=0,009$), КСО ($p=0,002$), а ФВ в динамике на 7-10 день не изменялась ($p=0,255$) (Таблица 5).

Статистически значимых различий в динамике показателя КДО между 1-2 и 7-10 сутками наблюдения в группах 1 и 2 не выявлено ($p=0,376$). Также не выявлено статистически значимых различий в динамике показателя КСО между 1-2 и 7-10 сутками наблюдения в группах 1 и 2 ($p=0,092$) (таблица 6).

При этом, в группе эпинефрина показатель ФВ ЛЖ в динамике, относительно контрольной группы оказался статистически значимо выше ($p=0,025$) (таблица 6, рисунок 5).

Таблица 4 - Изменение эхокардиографических показателей в динамике у пациентов с рефрактерным феноменом "no-reflow" в основной группе

Показатель	Эпинефрин n=45		p
	1-2 день	7-10 день	
КДО ЛЖ, мл	95 (79,8;117)	104 (89,8;120,3)	0,120
КСО ЛЖ, мл	50 (37,8;65)	48 (40,3;65)	0,238
ФВЛЖ, %	48±9,2	50,9±8,6	<0,001
ИНЛС	1,56±0,36	1,52±0,31	0,698
Примечание — ИНЛС — индекс нарушения локальной сократимости, КДО — конечный диастолический объем, КСО — конечный систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ФВ — фракция выброса.			

Таблица 5 - Изменение эхокардиографических показателей в динамике на 1-2 и 7-10 день у пациентов с ИМпST и рефрактерным феноменом "no-reflow" в контрольной группе

Показатель	Стандартная терапия n=45		p
	1-2 день	7-10 день	
КДО ЛЖ, мл	109,5 (98;124)	122,5 (108;136)	0,009
КСО ЛЖ, мл	61 (50;70)	66,5 (54,0;76)	0,002
ФВЛЖ, %	45,8±10,2	46,7±8,8	0,255
ИНЛС	1,57±0,35	1,61±0,37	0,621
Примечание — ИНЛС — индекс нарушения локальной сократимости, КДО — конечный диастолический объем, КСО — конечный систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ФВ — фракция выброса.			

Таблица 6 - Изменение эхокардиографических показателей в динамике между группами пациентов с ИМпST и рефрактерным феноменом "no-reflow"

Показатель	Эпинефрин n=45		Стандартная терапия n=45		p
	1-2 день	7-10 день	1-2 день	7-10 день	
КДО ЛЖ, мл	95 (80;117)	104 (90;120)	110 (98;124)	123(108;136)	0,376
КСО ЛЖ, мл	50 (38;65)	48 (40;65)	61 (50;70)	67 (54;76)	0,092
ФВЛЖ, %	48±9,2	51 ±8,6	46±10	47±8,8	0,025
ИНЛС	1,6±0,4	1,5±0,3	1,6±0,4	1,6±0,4	0,484
Примечание — ИНЛС — индекс нарушения локальной сократимости, КДО — конечный диастолический объем, КСО — конечный систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ФВ — фракция выброса.					

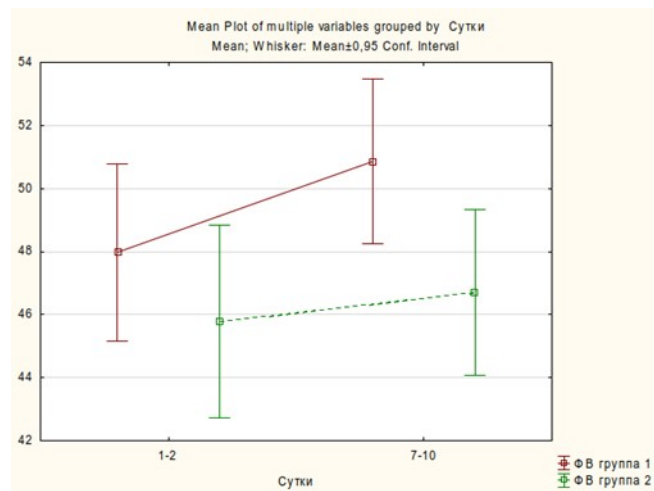


Рисунок 5 - Динамика ФВ ЛЖ на 1-2 день и 7-10 день заболевания в основной и контрольной группе

Влияние эпинефрина на показатели МРТ

МРТ сердца выполнена у 58% пациентов в группе эпинефрина и 64% пациентов в контрольной группе. В общей когорте пациентов индексированный на массу миокарда объем "no-reflow" составил 1,3 (0,4; 6,2)%. Оставшаяся зона риска составила $17,0 \pm 12,0\%$. Почти все пациенты имели отек миокарда по данным МРТ (98%). У абсолютного большинства пациентов наблюдались феномены микрососудистого повреждения: МВО у 93% и ГПМ у 80% пациентов. Индексированный объем МВО в группе эпинефрина оказался меньше: 0,9 (0,3; 3,1)% против 1,9 (0,6; 7,9)% ($p=0,048$), как и абсолютная масса МВО: 1,2 (0,3; 4,7) г против 3,8 (1,1; 12,1) г ($p=0,040$). При этом различий в индексированном размере некроза миокарда по данным МРТ не обнаружено: 14,9 (10,9; 22,1) % и 15,6 (11; 21,3)% в 1-й и 2-й группах соответственно ($p=0,947$), как и в абсолютной массе некроза миокарда: 25,7 (16,2; 44,7) г против 25,6 (20,7; 37,1) г ($p=0,501$). Размер зоны риска также не различался между группами: $18,4 \pm 11,3\%$ против $15,2 \pm 6,8\%$ ($p=0,257$). По данным МРТ не было обнаружено межгрупповых различий в объемных показателях ЛЖ, таких как КДО: 136,5 (123; 159) мл против 142 (118,5; 166,5) мл ($p=0,164$), КСО: 73 (60; 85) мл против 71 (62; 104) мл ($p=0,221$), объем левого предсердия: 79,6 (66,6; 108) мл против 70,5 (61,1; 94) мл ($p=0,564$). ФВ ЛЖ между группами также не различалась: $44,4 \pm 10,9\%$ против $44,8 \pm 13,4\%$ ($p=0,327$). Не было обнаружено различий в частоте обнаружения отека: 96,2% против 100% ($p=0,287$), наличия МВО: 92,3% против 93,1% ($p=0,910$) и ГПМ: 76,9% против 81% ($p=0,589$) (Таблица 7).

Влияние введения эпинефрина на показатели динамической ОФЭКТ

Динамическая ОФЭКТ сердца выполнена 29% пациентов в группе эпинефрина и 27% пациентов в контрольной группе. Результаты динамической ОФЭКТ рассчитывались только при наличии изображений высокого качества. Пациенты с неудовлетворительным качеством визуализации были исключены из анализа, чтобы избежать искажения результатов. В общей выборке глобальный миокардиальный кровоток в покое (Покой-МК) оказался существенно сниженным, медианное значение составило 0,35 мл/мин/г (0,28; 0,50). После проведения фармакологической нагрузки (Стресс-МК), глобальный МК увеличился до $0,80 \pm 0,35$ мл/мин/г, однако это значение оставалось ниже оптимального уровня. Глобальная Δ МК составила $0,39 \pm 0,27$ мл/мин/г. Значение резерва миокардиального кровотока (РМК) в общей выборке составило $2,09 \pm 0,89$, а относительный рост миокардиального кровотока (ОРМК) $1,09 \pm 0,89$, что свидетельствует о снижении функционального резерва кровотока (Таблица 8).

Таблица 7 - Показатели МРТ у пациентов с ИМпСТ и рефрактерным феноменом "no-reflow" в зависимости от типа лечения

Показатель	Все n=55	Эпинефрин n=45	Стандартная терапия n=45	p
Масса ЛЖ, г	143 (123; 177)	142,5 (123; 160,2)	150 (123; 189)	0,523
КДО, мл	139 (121; 159)	136,5 (123; 159)	142 (119; 166,5)	0,164
КСО, мл	72 (61; 90)	73 (60; 85)	71 (62; 104)	0,221
ФВ ЛЖ, %	44,6±11,4	44,4±10,9	44,±13,4	0,327
Объем ЛП, мл	75 (64; 96)	79,6 (66,6; 108)	70,5 (61,1; 94)	0,564
Площадь ЛП, см ²	24 (21; 28)	24,3 (21,4; 29)	23,4 (20,7; 26,5)	0,786
Масса отека и некроза, г	46±18	44,4±15,7	46,7±19,3	0,641
Индекс отека и некроза, %	31±10	30,9±10,7	29,9±9,9	0,706
Масса некроза, г	26 (17; 42)	25,7 (16,2; 44,7)	25,6 (20,7; 37,1)	0,501
Индекс некроза, %	15,0 (11; 22)	14,9 (10,9; 22,1)	15,6 (11; 21,3)	0,947
Масса МВО, г	1,8 (0,5; 8,9)	1,2 (0,3; 4,7)	3,8 (1,1; 12,1)	0,040
Индекс МВО, %	1,3 (0,4; 6,2)	0,9 (0,3; 3,1)	1,9 (0,6; 7,9)	0,048
Зона риска, %	17±12,0	18,4±11,3	15,2±6,8	0,257
Наличие отека, n (%)	54 (98)	25 (96,2)	29 (100)	0,287
Наличие МВО, n (%)	51 (93)	24 (92,3)	27 (93,1)	0,910
Наличие ГПМ, n (%)	44 (80)	20 (76,9)	24 (81)	0,589
Примечание — ГПМ — геморрагическое пропитывание миокарда, КДО — конечный диастолический объем, КСО — конечный систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МВО — микроваскулярная обструкция, ФВ — фракция выброса.				

Сравнительный анализ параметров динамической ОФЭКТ показал, что статистически значимых различий между группами эпинефрина и контроля выявлено не было. Значения Покой-МК и Стресс-МК, а также производные параметры (ΔМК, РМК и ОРМК) оставались сопоставимыми в обеих группах (Таблица 8).

Корреляция между ключевых параметров миокардиального кровотока у пациентов с ИМпСТ и рефрактерным феноменом "no-reflow"

В общей когорте статистически значимых корреляций между индексом МВО и основными показателями динамической ОФЭКТ, включая глобальный Покой-МК ($r_s = -0,124$, $p = 0,273$), глобальный Стресс-МК ($r_s = 0,083$, $p = 0,720$), глобальную ΔМК ($r_s = 0,308$, $p = 0,175$), и РМК ($r_s = 0,413$, $p = 0,063$), выявлено не было. Для более точной оценки реакции коронарного русла на нагрузку был рассчитан показатель ОРМК ((Стресс-МК – Покой-МК) / Покой-МК). В общей когорте была выявлена значимая корреляция между ОРМК и индексом МВО, рассчитанным по данным МРТ ($r_s = 0,626$, $p = 0,002$) (Рисунок 6). Была обнаружена значимая положительная корреляция между показателем E/e' на 7–10 день и индексом МВО ($r_s = 0,678$, $p < 0,001$). Этот результат подчеркивает взаимосвязь между нарушениями диастолической функции и микроциркуляторной обструкцией (Рисунок 7).

Таблица 8 - Показатели динамической ОФЭКТ у пациентов с ИМпСТ и рефрактерным феноменом "no-reflow" в общей группе и в зависимости от типа лечения

Показатель	Все n=25	Эпинефрин n=13	Контроль n=12	p
Стресс-МК_ПНА, мл/мин/г	0,65 (0,54; 0,79)	0,64 (0,47; 0,77)	0,71 (0,58; 1,3)	0,253
Стресс-МК_ОА, мл/мин/г	0,97±0,44	1,06 (0,59; 1,11)	0,94 (0,68; 1,50)	0,703
Стресс-МК_ПКА, мл/мин/г	0,83±0,37	0,77±0,33	0,90±0,41	0,376
Глобальный стресс-МК, мл/мин/г	0,80±0,35	0,72 (0,52; 0,84)	0,76 (0,65; 1,28)	0,370
Покой-МК_ПНА, мл/мин/г	0,33 (0,28; 0,49)	0,33 (0,25; 0,44)	0,34 (0,3; 0,61)	0,514
Покой-МК_ОА, мл/мин/г	0,53±0,26	0,50±0,23	0,57±0,29	0,526
Покой-МК_ПКА, мл/мин/г	0,44±0,18	0,43±0,16	0,45±0,21	0,753
Глобальный Покой-МК, мл/мин/г	0,35 (0,28; 0,50)	0,38±0,14	0,45±0,23	0,371
ΔМК_ПНА, мл/мин/г	0,36±0,29	0,29±0,23	0,42±0,33	0,260
ΔМК_ОА, мл/мин/г	0,44±0,35	0,39±0,26	0,49±0,42	0,510
ΔМК_ПКА, мл/мин/г	0,4±0,27	0,35±0,25	0,49±0,29	0,321
Глобальная ΔМК, мл/мин/г	0,39±0,27	0,33±0,23	0,45±0,29	0,269
РМК_ПНА	2,10±0,92	1,93±0,85	2,29±1	0,345
РМК_ОА	1,83 (1,34; 2,57)	1,56 (1,33; 2,34)	1,9 (1,41; 2,59)	0,807
РМК_ПКА	2,01 (1,36; 2,39)	1,96 (1,31; 2,27)	2,10 (1,76; 2,45)	0,399
Глобальный РМК	2,09±0,89	1,96±0,84	2,23±0,96	0,450
ОРМК_ПНА	1,0±0,76	0,93±0,86	1,08±0,67	0,635
ОРМК_ОА	0,80 (0,33; 1,58)	0,55 (0,33; 1,32)	0,88 (0,42; 1,59)	0,808
ОРМК_ПКА	1,02 (0,39; 1,37)	0,94 (0,31; 1,26)	1,08 (0,74; 1,45)	0,430
Глобальный ОРМК	1,09±0,89	0,97±0,85	1,22±0,94	0,482

Примечание — ОА – огибающая артерия, ОРМК – относительный рост миокардиального кровотока, ПКА — правая коронарная артерия, ПНА – передняя нисходящая артерия, Покой-МК – миокардиальный кровоток в покое, РМК – резерв миокардиального кровотока, Стресс-МК – миокардиальный кровоток при нагрузке, ΔМК – разница стресс-МК и покой-МК.

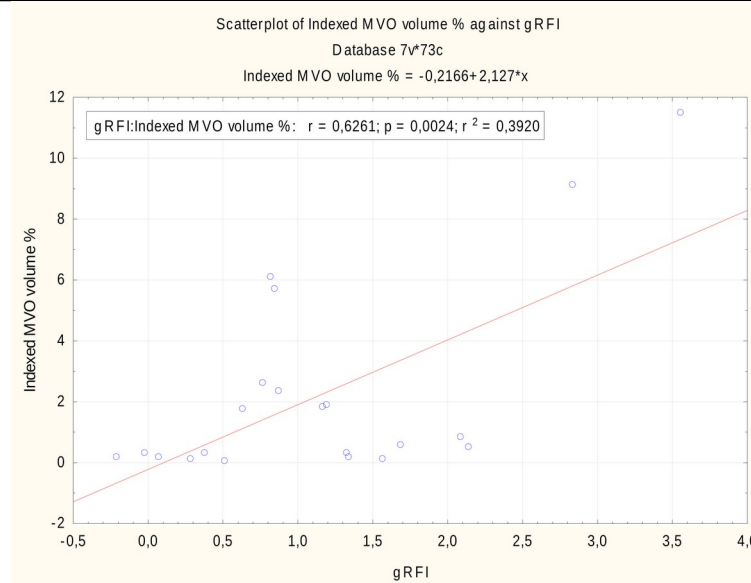


Рисунок 6 – Корреляция между индексом МВО и ОРМК в общей группе пациентов

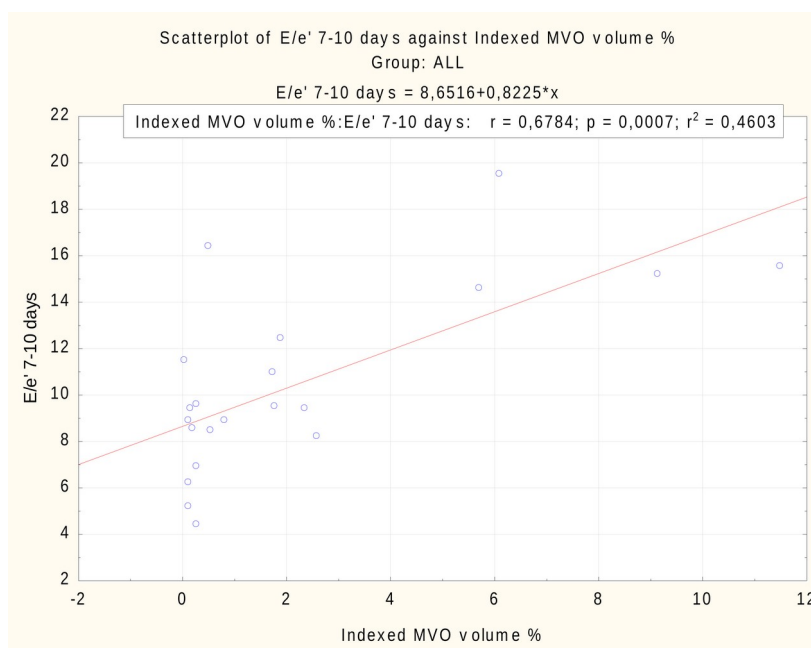


Рисунок 7 – Корреляция между индексом МВО и E/e' в общей когорте пациентов

Влияние эпинефрина на исходы заболевания

Различий в частоте госпитальной летальности и летальности через 30 дней после выписки не обнаружено: 6,7% против 6,7% ($p=1,0$) и 8,9% против 8,9% ($p=1,0$) в группах эпинефрина и контроля соответственно. Имелась тенденция к снижению частоты событий МАСЕ через 30 дней после выписки: 11,1% против 22,2% ($p=0,143$).

Безопасность интракоронарного введения эпинефрина

В основной группе после введения эпинефрина значительно повысилось систолическое АД: с $122,2 \pm 20,4$ мм рт.ст. до $139,9 \pm 18,1$ мм рт.ст., в сравнении с контрольной группой в конце ЧКВ: $127,7 \pm 18,0$ мм рт.ст. - $129,8 \pm 17,4$ мм рт.ст. ($p < 0,001$). В группе эпинефрина повысилось ЧСС: с $78,5 \pm 14,7$ до $109,0 \pm 26,7$ уд/мин, в сравнении с контрольной группой: $80,4 \pm 22,1$ - $82,7 \pm 17,5$ уд/мин ($p < 0,001$) (таблица 8).

В группе интракоронарного введения эпинефрина чаще регистрировались различные нарушения ритма сердца: 40% против 11,1% ($p=0,002$). Чаще всего, в группе эпинефрина возникали наджелудочковые экстрасистолы 35,6% против 13,3% ($p=0,002$), желудочковые экстрасистолы: 28,9% против 8,9% ($p=0,015$) (таблица 8).

Пароксизмы фибрилляции предсердий возникали в каждой из групп редко, без статистически значимого различия: 8,9 против 2,2% ($p=0,208$). Статистически значимых различий в возникновении жизнеугрожающих нарушений ритма и проводимости не зарегистрировано (таблица 8).

Все эпизоды повышения АД, ЧСС и нарушений ритма сердца купировались спонтанно, не привели к неблагоприятным исходам и не потребовали дополнительной медикаментозной коррекции. Случаев остановки кровообращения не зарегистрировано (таблица 8).

Таблица 8 - Гемодинамические параметры и нарушения ритма сердца и проводимости во время и после ЧКВ у пациентов с ИМпST и рефрактерным феноменом "no-reflow" в зависимости от типа лечения

Показатель	Эпинефрин n=45	Стандартная терапия n=45	p
САД до введения, мм рт.ст.	122,2±20,4	127,7±18	0,176
САД после введения, мм рт.ст./в конце ЧКВ	139,9±18,1	129,8±17,4	0,008
ЧСС до введения	78,5±14,7	80,4±22,1	0,634
ЧСС после введения/в конце ЧКВ	109,0±26,7	82,7±17,5	<0,001
Нарушения ритма, n (%)	18 (40,0)	5 (11,1)	0,002
Наджелудочковая экстрасистолия, n (%)	16 (35,6)	6 (13,3)	0,002
Желудочковая экстрасистолия, n (%)	13 (28,9)	4 (8,9)	0,015
ФП/ТП, n (%)	4 (8,9)	1 (2,2)	0,208
Наджелудочковая тахикардия, n (%)	1 (2,2)	0 (0)	0,999
Желудочковая тахикардия, n (%)	4 (8,9)	3 (6,7)	0,694
Атрио-вентрикулярная блокада 2-3 степени, n (%)	0 (0)	1 (2,2)	0,999
Потребность во временной ЭКС, n (%)	0	1 (2,2)	0,999
Остановка кровообращения во время ЧКВ, n (%)	0	0	0,999
Примечание — ДАД — диастолическое артериальное давление, САД - систолическое артериальное давление, ТП — трепетание предсердий, ФП — фибрилляция предсердий, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКС — электрокардиостимуляция.			

ВЫВОДЫ

1. Интракоронарное введение эпинефрина у пациентов с острым инфарктом миокарда и рефрактерным феноменом "no-reflow" в сравнении со стандартным лечением увеличивает частоту достижения кровотока по шкале TIMI 3 в инфаркт-связанной коронарной артерии: 55,6% против 28,9% ($p=0,001$).

2. Интракоронарное введение эпинефрина улучшает перфузию миокарда в остром периоде инфаркта миокарда, осложненного рефрактерным феноменом "no-reflow", в виде снижения индекса микроваскулярной обструкции по сравнению с контрольной группой: 0,9 (0,3; 3,1)% против 1,9 (0,6; 7,9)% ($p=0,048$).

3. Интракоронарное введение эпинефрина оказывает положительное влияние на структурно-функциональные показатели левого желудочка, выражающееся в меньшем КДО и КСО ЛЖ на 7-е сутки заболевания: 104,0 (89,8; 120,3) мл против 122,5 (108,0; 136,0) мл ($p=0,001$) и 48,0 (40,3; 65,0) мл против 66,5 (54,0; 76,0) мл ($p<0,001$) соответственно, а также в более высоком показателе ФВ ЛЖ: $50,9\pm 8,6$ % против $46,7\pm 8,8$ % ($p=0,009$) в группах эпинефрина и контроля соответственно.

4. Интракоронарное введение 100 мкг эпинефрина у пациентов с острым инфарктом миокарда и рефрактерным феноменом "no-reflow" вызывает кратковременное повышение систолического АД с $122,2\pm 20,4$ мм рт. ст. до $139,9\pm 18,1$ мм рт. ст., диастолического АД с $77,4\pm 16,6$ мм рт. ст. до $84,7\pm 9,1$ мм рт. ст., и ЧСС с $78,5\pm 14,7$ до $109,0\pm 26,7$ уд/мин, а также увеличение частоты наджелудочковых экстрасистол: 35,6% против 13,3% ($p=0,002$) и желудочковых экстрасистол: 28,9% против 8,9% ($p=0,015$), которые купируются самостоятельно, без необходимости медикаментозной коррекции и без развития жизнеугрожающих осложнений.

5. Интракоронарное введение эпинефрина у пациентов с острым инфарктом миокарда и рефрактерным феноменом "no-reflow" обеспечило появление тенденции к снижению частоты больших сердечно-сосудистых событий (MACE) в течение 30 дней после начала заболевания (11,1% против 22,2% ($p=0,143$)), без влияния на показатель летальности: по 8,9% в обеих группах.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

У пациентов с острым инфарктом миокарда и развившимся во время ЧКВ рефрактерным феноменом "no-reflow", который диагностируется в случае отсутствия эффекта от применения как минимум одной общепринятой методики его купирования, рекомендуется интракоронарное введение 100 мкг эпинефрина через направляющий катетер в устье инфаркт-связанной коронарной артерии. Раствор готовится путем разведения 1 мл 0,1% раствора эпинефрина (1 ампула) в 50 мл физиологического раствора (20 мкг/мл). Из полученной смеси, после тщательного размешивания, проводят забор 5 мл, что содержит в себе 100 мкг эпинефрина. Применение данной терапии позволяет достичь значимого улучшения коронарного кровотока, восстановления миокардиальной перфузии и снижения объема микроваскулярной обструкции, что в конечном итоге способствует лучшей сохранности сократительной функции левого желудочка. Методика введения раствора должна сопровождаться мониторингом гемодинамических показателей (САД, ЧСС, ЭКГ). Оценка эффективности терапии проводится через 2 минуты после инъекции путем ангиографической визуализации кровотока по шкале TIMI. При достижении TIMI 3 процедура считается успешной.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи, опубликованные в журналах

1. **Dil S.V.**, Vyshlov E.V., Ryabov V.V. Intracoronary epinephrine and verapamil in the refractory no-reflow phenomenon in patients with acute myocardial infarction. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2022;21(1):6-11. doi.org/10.15829/1728-8800-2022-2936
2. Вышлов Е.В., **Диль С.В.**, Баев А.Е., Гергерт Е.С., Пекарский С.Е., Рябов В.В. Интракоронарное введение эпинефрина при рефрактерном феномене No-reflow у пациентов с острым инфарктом миокарда. Кардиология. 2024;64(6):34-42. doi.org/10.18087/cardio.2024.6.n2493
3. Vyacheslav Ryabov, **Stanislav Dil**, Evgeny Vyshlov, Olga Mochula, Maria Kercheva, Andrey Baev, Egor Gergert, Leonid Maslov. Efficiency and Safety of Intracoronary Epinephrine Administration in Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction With Refractory Coronary No-Reflow, The American Journal of Cardiology, Volume 226, 2024, Pages 118-127, ISSN 0002-9149, doi.org/10.1016/j.amjcard.2024.07.011.

Материалы конференции

1. Вышлов Е.В., **Диль С.В.**, Рябов В.В. Первый опыт интракоронарного введения адреналина при феномене no-reflow у больных острым инфарктом миокарда. Сборник материалов Российского национального конгресса кардиологов 2021, 21-23 октября, Санкт-Петербург, С.585
2. **Диль С.В.** Интракоронарное введение эпинефрина при рефрактерном феномене no-reflow у пациентов с острым инфарктом миокарда. Сборник материалов четвертого всероссийского научно-образовательного форума с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал»» апрель 2023 г., Томск С.226-227.
3. **Диль С.В.** Интракоронарное введение эпинефрина при рефрактерном феномене no-reflow у пациентов с острым инфарктом миокарда. XIII Международный конгресс «Кардиология на перекрестке наук». Россия, Тюмень 24-26 декабря 2023г. (конкурс молодых ученых, Диплом I степени)
4. **Dil S**, Vyshlov E., Baev A., Svydersky V., Ryabov V. «Intracoronary administration of epinephrine in the refractory no-reflow phenomenon in patients with acute myocardial infarction» 22nd European Congress of Internal Medicine 6-9 March 2024 Istanbul-Türkiye, Poster Number P163, Abstranct Reference Number 811
5. **Диль С.В.** Эффективность и безопасность интракоронарного введения эпинефрина при рефрактерном феномене no-reflow у пациентов с острым инфарктом миокарда. Сборник материалов пятого всероссийского научно-образовательного форума с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал»» 24-26 апреля 2024 г., Томск С.130
6. **Диль С.В.**, Вышлов Е.В., Богданов Ю.И., Султанов С.М., Рябов В.В. Эффективность и безопасность интракоронарного введения эпинефрина при рефрактерном феномене «no-reflow» XIX национальный конгресс терапевтов (20-22 ноября, Москва) (конкурс молодых ученых, Диплом I степени).

ВТК — ветвь тупого края
 ДАД — диастолическое артериальное давление
 ЗМЖВ — задняя межжелудочковая ветвь
 ИБС — ишемическая болезнь сердца
 ИМ — инфаркт миокарда
 ИМпST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST
 ИНЛС — индекс массы левого желудочка
 ИСКА - инфаркт-связанная коронарная артерия
 КАГ — коронарная ангиография
 КА — коронарные артерии
 КДД ЛЖ — конечно-диастолическое давление левого желудочка
 КДО — конечный диастолический объем
 КР — коронарный резерв
 КСО — конечный систолический объем
 ЛЖ — левый желудочек
 ЛКА — левая коронарная артерия
 МВО — микроваскулярная обструкция
 МК — миокардиальный кровоток
 МРТ — магнитно-резонансная томография
 ОА — огибающая артерия
 ОКС — острый коронарный синдром
 ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения
 ОРМК — относительный рост миокардиального кровотока
 ПКА — правая коронарная артерия
 ПНА — передняя нисходящая артерия
 ПСМ — перфузионная сцинтиграфия миокарда
 РМК — резерв миокардиального кровотока
 САД — систолическое артериальное давление
 ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
 ТЛТ — тромболитическая терапия
 УЗИ — ультразвуковое исследование
 ФВ — фракция выброса
 ФП — фибрилляция предсердий
 ХСН — хроническая сердечная недостаточность
 ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство
 ЧСС — частота сердечных сокращений
 ЭКГ — электрокардиограмма
 ЭКС — электрокардиостимуляция
 ЭхоКГ — эхокардиография
 CKD-EPI. — chronic kidney disease epidemiology collaboration
 CRUSADE — can rapid risk stratification of unstable angina patients suppress adverse outcomes with early implementation
 MACE — major adverse cardiovascular events.
 TIMI — thrombolysis in myocardial infarction

Диль Станислав Викторович

Эффективность и безопасность интракоронарного введения эпинефрина при рефрактерном феномене "no-reflow" у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Подписано в печать 29.09.2025 г. Формат 60×90/16.

Усл. печ. л. 1,37. Уч.-изд. л. 1,0.

Тираж 100 экз.
