

УДК 616.127-005.8-036.11-002.4:612.172:615.22

Обоснование и дизайн многоцентрового рандомизированного исследования ПРОТЕКТ* – изучение эффективности и безопасности применения кверцетина у пациентов с острым инфарктом миокарда

А.Н. Пархоменко, С.Н. Кожухов, Я.М. Лутай

ГУ «Национальный научный центр "Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско" НАМН Украины», Киев

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, реперфузионное повреждение миокарда, размер зоны некроза, биофлавоноиды, кверцетин, защита миокарда

Острый инфаркт миокарда (ОИМ) является ведущей причиной смертности и заболеваемости, как в Украине, так и во всем мире. Каждый год в Соединенных Штатах Америки регистрируют до 735 000 новых случаев ОИМ [12], в Украине – более 50 000. Кроме этого, ОИМ имеет тяжелые психологические и социальные последствия для пациентов и общества и является важным критерием эффективности различных вмешательств во многих рандомизированных клинических исследованиях.

Острое начало заболевания и временные ограничения в рамках «терапевтического окна» для достижения максимальной эффективности реперфузионной терапии составляют патофизиологическую основу современных терапевтических стратегий, которые подчеркивают необходимость ранних вмешательств в первые часы после развития симптомов [5]. В настоящее время своевременная реперфузия миокарда с использованием тромболитической терапии (ТЛТ) или первичных чрескожных коронарных вмешательств является краеугольным камнем лечения пациентов с ОИМ со стойким подъемом

сегмента ST на ЭКГ [16]. Тем не менее, смертность от ОИМ остается достаточно высокой, а госпитальная летальность составляет 6–14 % [10, 12].

Современная стратегия ранней реперфузии миокарда может существенно повлиять на исход развивающегося ОИМ – от abortивного течения заболевания до существенного ограничения окончательного размера некроза. Вместе с тем, как на границе зоны нарушенного кровоснабжения в области инфарктзависимой венечной артерии (ИЗВА) и здоровой ткани, так и в самой зоне с нарушенным кровотоком часть кардиомиоцитов необратимо повреждается достаточно быстро, а часть клеток может дополнительно гибнуть вследствие развития казалося бы парадоксальной реакции – реперфузионного повреждения [4]. После восстановления кровотока в ИЗВА часть кардиомиоцитов на какое-то время теряют полноценную способность к сокращению, развивается контракtilная дисфункция миокарда в зоне реперфузии – так называемый синдром оглушения. Чем раньше проводится реваскуляризация миокарда с восстановлением тка-

* ПРОТЕКТ – исследование эффективности и безопасности препарата кОрвиТин у пациентов с острым инфарктом миокарда.

невого кровотока (понятия восстановления кровотока по магистральным эпикардиальным артериям и восстановление перфузии на уровне микроциркуляции не идентичны), тем меньше окончательный некроз миокарда (вследствие ишемического и реперфузионного повреждения). Следует помнить, что обратной стороной синдрома реперфузии и одним из проявлений реперфузионного повреждения эндотелия сосудов, особенно при восстановлении кровотока в поздние сроки после начала ОИМ, является повреждение микрососудистого русла и его обструкция, так называемый феномен невосстановленного кровообращения – no-reflow [17].

Патофизиологические механизмы, участвующие в повреждении миокарда во время синдрома ишемии/реперфузии, изучало достаточно много ученых. Предполагают, что отечность эндотелия сосудов, формирование тромбоцитарно-лейкоцитарных агрегатов в системе микроциркуляции, транзиторное открытие митохондриальных пор, избыточная продукция свободных радикалов кислорода и внутриклеточная кальциевая перегрузка могут быть механизмами, ответственными за реперфузионное повреждение. Нельзя исключать и такие факторы, как тромбоцитарное и нейтрофил-опосредованное повреждение миокарда, чрезмерную активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и системы комплемента [7].

С целью профилактики и коррекции повреждений миокарда, развивающихся в условиях ишемии и последующей реперфузии в экспериментальных условиях были тестированы многие лекарственные средства, однако в многоцентровых международных рандомизированных клинических исследованиях у человека подтвердить эффективность данного подхода удалось лишь в единичных случаях. Так, способность ограничивать окончательный размер некроза у больных ОИМ была показана для аденозина [15], причем с отчетливым влиянием на риск смерти при его использовании в первые 3,5 ч от начала симптомов [9].

В исследованиях ранней фазы с циклоспорином также была показана его способность уменьшать размер ОИМ [14]. При этом исследования 3-й фазы с тестированием способности циклоспорина улучшать течение ОИМ не подтвердили предыдущих положительных результатов [6]. Оба указанных препарата влияют на процессы апоптоза миоцитов и являются блокаторами митохон-

дриальной поры (один из ведущих механизмов эндогенной кардиоцитопротекции).

Около 25 лет назад группой украинских ученых (физиологов, химиков, токсикологов, фармакологов, клиницистов) была предложена концепция защиты сердца, которая позволяет моделировать в организме естественные, эндогенные физиологические механизмы защиты миокарда при его ишемии и реперфузии. Эту группу возглавил академик НАН Украины А.А. Мойбенко. Для реализации концепции было разработано, в дальнейшем испытано и зарегистрировано новое инновационное лекарственное средство – водорастворимый кверцетин (корвитин). Кверцетин не растворим в воде, только в жире. Для растворения его в жидкости были использованы нанотехнологии – молекулы кверцетина были адсорбированы на специальный носитель размером 50–100 микрон. На сегодняшний день, после завершения ряда многоцентровых исследований, корвитин успешно используют для уменьшения размера некроза и улучшения течения ОИМ [3, 13], при остром ишемическом инсульте [1], острой сердечной недостаточности [2] как в нашей стране, так и за рубежом.

Вместе с тем, после начала промышленного производства препарата прошло уже 11 лет, за это время изменилась технология лечения ОИМ с увеличением числа реперфузионных процедур, широким применением двойной антитромбоцитарной терапии, проведением высокоинтенсивной липидоснижающей терапии. Поэтому возникла потребность в проведении многоцентрового исследования, которое смогло бы подтвердить способность кверцетина уменьшать окончательный размер ОИМ в новых, современных условиях ведения больных. Для этого по заданию Государственного экспертного центра был разработан новый протокол клинического исследования, который прошел все стадии утверждения, отобраны клинические центры и начато исследование.

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность препарата кверцетина и его влияние на массу некроза миокарда у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST на фоне стандартной терапии (включая обязательное проведение механической или фармакологической реперфузии) по сравнению с применением только стандартной терапии.

Материал и методы

ПРОТЕКТ (Исследование эффективности и безопасности Препарата Корвитин у пациентов с острым инфарктом миокарда) – это многоцентровое, открытое, рандомизированное, сравнительное, контролируемое, параллельное исследование. Включение в него пациентов началось в апреле 2014 г. По состоянию на март 2016 г. рандомизировано 90 больных в 12 центрах Украины. Завершение исследования планируется в 2017 г.

Критерии включения пациентов:

- мужчины и женщины в возрасте 30–75 лет;
- ОИМ со стойким подъемом сегмента ST на ЭКГ (типичная ангинозная боль длительностью > 20 мин, подъем сегмента ST не менее 2 мм в двух или более смежных грудных отведениях);
- передняя локализация повреждения миокарда;
- госпитализация в сроки до 6 ч от начала ОИМ;
- наличие показаний для проведения реперфузионной терапии (тромболитическая терапия и/или стентирование венечных артерий);
- письменное информированное согласие пациента на участие в исследовании, подписанное собственноручно;
- способность пациента к адекватному сотрудничеству в процессе исследования.

Критерии исключения пациентов:

- перенесенный ранее инфаркт миокарда;
- наличие тяжелой почечной недостаточности;
- наличие тяжелой печеночной недостаточности;
- кардиогенный шок;
- хроническая сердечная недостаточность в анамнезе;
- гемодинамически значимые клапанные поражения сердца или требующие хирургической коррекции;
- онкологические и системные заболевания;
- применение любой метаболической терапии;
- гиперчувствительность к кверцетину и другим компонентам исследуемого препарата в анамнезе, тяжелая лекарственная аллергия;
- тяжелые расстройства гемодинамики, обусловленные нарушением ритма (фибрил-

ляция/трепетание предсердий) и проводимости (блокады ножек пучка Гиса);

- любые острые состояния или сопутствующие заболевания в стадии обострения, наличие которых способно существенно повлиять на результаты исследования;
- сахарный диабет в стадии декомпенсации;
- гематологические заболевания, нарушения в системе свертывания крови;
- злоупотребление алкоголем, употребление наркотиков;
- прием во время исследования препаратов, запрещенных протоколом;
- участие в любом другом клиническом исследовании менее чем за 3 месяца до скрининга;
- беременность, лактация.

Пациентов, участвующих в исследовании, рандомизируют на две группы: основную – в которой на фоне стандартной терапии (включая обязательное проведение механической или фармакологической реперфузии) применяют препарат кверцетин (корвитин, ПАО НПЦ «Борщаговский ХФЗ», Украина), и контрольную – в которой проводят только стандартное лечение: комплексную терапию без изучаемого препарата. В ходе исследования оценивают влияние кверцетина на главную переменную – массу некроза миокарда – при лечении больных с ОИМ. Окончательное количество пациентов скорректировано с учетом предполагаемых вероятных ошибок и возможного выбывания некоторых участников в соответствии с протоколом исследования и составит 75 в каждой группе (всего 150 пациентов).

Вторичными конечными точками являются:

- статистически значимое увеличение фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) в основной группе по сравнению с контрольной;
- статистически значимое уменьшение конечнодиастолического индекса (КДИ) в основной группе по сравнению с контрольной;
- статистически значимое уменьшение конечносистолического индекса (КСИ) в основной группе по сравнению с контрольной;
- статистически значимое снижение частоты развития систолической дисфункции левого желудочка в основной группе по сравнению с контрольной;
- статистически значимое уменьшение частоты развития клинических проявлений острой

сердечной недостаточности в основной группе по сравнению с контрольной.

Дополнительное изучение препарата (в качестве субисследования): изучение глобальной радиальной, продольной и циркулярной деформации миокарда по данным спекл-трекинг эхокардиографии, оценка наличия фиброзных и постинфарктных изменений в миокарде по данным магнитно-резонансной визуализации сердца, динамика лабораторных показателей – фактора фон Виллебранда, сосудистого эндотелиального фактора роста, лиганда CD40-L, E-селектина.

Массу некроза миокарда оценивают при помощи серийного определения уровня МВ-фракции креатинфосфокиназы (КФК), расчета площади под кривой зависимости уровня МВ-КФК от времени (AUC) в основной группе по сравнению с контрольной.

Пациентам основной группы препарат корвитин (лиофилизат для раствора для инъекций по 0,5 г) назначают по следующей схеме.

1-е сутки:

1-е введение – 0,5 г после госпитализации

2-е введение – 0,5 г через 2 ч

3-е введение – 0,5 г через 12 ч после последнего введения

2-е–3-и сутки:

по 0,5 г 2 раза в сутки с интервалом 12 ч

4–5-е сутки:

0,5 г 1 раз в сутки

Объем раствора на одно введение – 50 мл; вводят внутривенно капельно в течение 15–20 мин. Первое введение препарата выполняют до начала реперфузионной терапии.

Анализ эффективности. По результатам серийного определения уровня МВ-КФК будет рассчитана площадь под кривой зависимости уровня МВ-КФК от времени (AUC) методом трапеций и графически будут изображены кривые, построенные по усредненным показателям в каждой группе. Сравнение результатов определения уровня МВ-КФК будет проводиться независимым статистиком при помощи критерия Стьюдента (при нормальном распределении данных) или критерия Манна – Уитни (если данные распределены не нормально). Нормальность распределения данных будет проверяться при помощи критерия Шапиро – Уилка.

Анализ результатов ультразвукового измерения ФВ ЛЖ, КДИ, КСИ будет проводиться при помощи критерия Стьюдента и критерия

Манна – Уитни. Частота развития систолической дисфункции ЛЖ и частота развития клинических симптомов острой сердечной недостаточности будет сравниваться при помощи критерия χ^2 Пирсона и точного критерия Фишера.

Уровень значимости для всех статистических критериев будет равным 0,05 (для критерия Шапиро – Уилка уровень значимости равен 0,01).

Анализ безопасности. Для всех пациентов частота, тяжесть и возможная взаимосвязь неблагоприятных событий с исследуемым препаратом будет суммирована по группам исследования. Частота серьезных побочных явлений и лабораторные отклонения также будут обобщены в исследуемых группах.

Обсуждение

Популяция пациентов и конечные точки.

Исходя из экспериментальных и клинических данных, при планировании исследования была выбрана классическая модель острого коронарного синдрома с элевацией сегмента ST на ЭКГ. Выбор больных с передней локализацией повреждения обусловлен тем, что у них обычно отмечается наиболее обширное повреждение миокарда ЛЖ. Включение в исследование больных с первичным ОИМ позволяет исключить влияние предшествующего повреждения миокарда, патологического ремоделирования миокарда ЛЖ, сердечной недостаточности, естественного прекондиционирования и т. д.

Также важным, с точки зрения изучения кардиопротекторного эффекта, являются сроки госпитализации от момента развития болевого синдрома. С теоретической точки зрения, важен «золотой час», когда возможно максимальное спасение миокарда ЛЖ при восстановлении кровотока в ИЗВА, то есть чем раньше проводится реперфузия, тем больше остается жизнеспособного миокарда и лучше прогноз [11]. В исследовании были выбраны сроки госпитализации до 6 ч – с учетом реальной клинической практики поступления больных в стационар и сохранения показаний для реваскуляризации миокарда.

Проведение реперфузионной терапии (как фармакологической, так и механической) у всех больных было ключевым моментом при определении критериев включения. С одной стороны, это является обязательным элементом оказания

неотложной помощи больным с острым коронарным синдромом согласно существующим стандартам, а с патофизиологической точки зрения – только при реканализации ИЗВА возможна доставка лекарственного средства непосредственно в очаг повреждения.

В исследование не должны включаться больные, имеющие ряд сопутствующих заболеваний и клинических состояний, которые могут негативно, прямо или косвенно, повлиять на предполагаемый результат или нивелировать его.

Для подтверждения кардиопротекторных свойств исследуемого препарата выбран общепринятый критерий – ограничение зоны некроза по оценке биохимических маркеров гибели кардиомиоцитов. Массу некроза миокарда оценивают при помощи серийного определения уровня МВ-КФК, расчета площади под кривой зависимости уровня МВ-КФК от времени (AUC) в основной группе по сравнению с контрольной. Забор крови осуществляют с определенными временными интервалами в течение 66 ч от момента включения пациента в исследование [8]. Для оценки степени повреждения миокарда и его изменения во времени предполагается оценка поверхностной ЭКГ до и после процедуры ревазуляризации.

У части больных для оценки наличия фиброзных и постишемических изменений в миокарде выбран современный визуализирующий метод – магнитно-резонансная визуализация сердца с контрастированием.

Выводы

Возникновение реперфузионного повреждения после возобновления кровотока в инфарктзависимой венечной артерии – доказанный научный факт. Профилактика реперфузионного повреждения миокарда с теоретической точки зрения может реализовываться различными путями. С практической точки зрения предпринимались и продолжают предприниматься попытки использования различных медикаментозных и немедикаментозных подходов. В связи с этим продолжение научных изысканий в области цитопротекции и тестирование новых лекарственных средств в больших многоцентровых рандомизированных клинических исследованиях является актуальной задачей современной кардиологии.

Конфликт интересов. Исследование финансируется ПАО НПЦ «Борщаговский ХФЗ».

Литература

1. Никонов В.В., Савицкая И.Б. Нейропротективные возможности корвитина для лечения острого ишемического инсульта (по материалам открытого рандомизированного исследования) // Медицина неотлож. сост – 2010. – № 6. – С. 61–70.
2. Пархоменко А.Н., Кожухов С.Н. Результаты открытого рандомизированного исследования по изучению переносимости и эффективности препарата Корвитин у пациентов с застойной сердечной недостаточностью и систолической дисфункцией левого желудочка // Укр. мед. час.– 2014. – № 4 (102), VII/VIII. – С. 72–76.
3. Пархоменко А.Н., Мойбенко А.А., Иркин О.И. и др. Первый опыт применения внутривенной формы ингибитора 5-липосигеназы у больных с острым инфарктом миокарда: клинико-гемодинамические параллели, влияние препарата на размеры некроза // Укр. кардіол. журн.– 2000. – № 1–2. – С. 5–9.
4. Buja L.M. Myocardial ischemia and reperfusion injury // Cardiovasc. Pathol.– 2005. – Vol. 14 (4). – P. 170–175.
5. Buja L.M., Weerasinghe P. Unresolved issues in myocardial reperfusion injury // Cardiovasc. Pathol.– 2010. – Vol. 19 (1). – P. 29–35.
6. Cung T., Morel O., Cayla G. et al. Cyclosporine before PCI in Patients with Acute Myocardial Infarction // New Engl. J. Med.– 2015. – Vol. 373. – P. 1021–103.
7. Dominguez-Rodriguez A., Abreu-Gonzalez P., Reiter R. Cardioprotection and pharmacological therapies in acute myocardial infarction: Challenges in the current era // World J. Cardiol.– 2014. – Vol. 6 (3). – P. 100–106.
8. Ferreira R. The reduction of infarct size – forty years of Research // Rev. Port. Cardiol.– 2010. – Vol. 29. – P. 1037–1053.
9. Kloner R., Forman M., Gibbons R. et al. Impact of time to therapy and reperfusion modality on the efficacy of adenosine in acute myocardial infarction: the AMISTAD-2 trial // Eur. Heart J.– 2006. – Vol. 27. – P. 2400–2405.
10. Mandelzweig L., Battler A., Boyko V. et al. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: Characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. Euro Heart Survey Investigators // Eur. Heart J.– 2006. – Vol. 27 (19). – P. 2285–2293.
11. Monassier J.-P. Reperfusion injury in acute myocardial infarction: From bench to cath lab. Part II: Clinical issues and therapeutic options // Arch. Cardiovasc. Disease.– 2008. – Vol. 101. – P. 565–575.
12. Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S. et al. Heart disease and stroke statistics – 2015 update: a report from the American Heart Association // Circulation.– 2012. – Vol. 131. – P. e29–e322.
13. Parkhomenko A., Kozhukhov S., Gurjeva O. Clinical efficacy of intravenous lipoxygenase inhibitor quercetin in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: results of a prospective randomized open-label trial // Seminars in Cardiol.– 2005. – Vol. 11 (4). – P. 154–158.
14. Piot C., Croisille P., Staat P. et al. Effect of Cyclosporine on Reperfusion Injury in Acute Myocardial Infarction // New Engl. J. Med.– 2008. – Vol. 359. – P. 473–481.
15. Ross A., Gibbons R., Stone G. et al. A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Multicenter Trial of Adenosine as an Adjunct to Reperfusion in the Treatment of Acute Myocardial Infarction (AMISTAD-II) // J. Am. Coll. Cardiol.– 2005. – Vol. 45 (11). – P. 1775–1780.
16. Woner F., Cequier A., Bardají A. et al. Comments on the ESC Guidelines for the Management of Acute Myocardial Infarction in Patients Presenting With ST-Segment Elevation // Rev. Esp. Cardiol.– 2013. – Vol. 66 (1). – P. 5–11.
17. Yellon D.M., Hausenloy D.J. Myocardial reperfusion injury // New Engl. J. Med.– 2007. – Vol. 357 (11). – P. 1121–1135.

Обґрунтування і дизайн багатоцентрового рандомізованого дослідження ПРОТЕКТ – вивчення ефективності та безпечності застосування кверцетину в пацієнтів з гострим інфарктом міокарда

О.М. Пархоменко, С.М. Кожухов, Я.М. Лутай

ДУ «Національний науковий центр "Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска" НАМН України», Київ

Мета дослідження – оцінити ефективність і безпечність препарату кверцетину і його вплив на масу некрозу міокарда в пацієнтів з гострим коронарним синдромом (ГКС) з підйомом сегмента ST на тлі стандартної терапії (включаючи обов'язкове проведення механічної або фармакологічної реперфузії) порівняно із застосуванням тільки стандартної терапії.

Матеріал і методи. ПРОТЕКТ (Дослідження ефективності та безпечності препарату корвітин у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда) – багатоцентрове, відкрите, рандомізоване, порівняльне, контрольоване, паралельне дослідження. Залучення в нього пацієнтів почалося у квітні 2014 р. Станом на березень 2016 р. рандомізовано 90 хворих у 12 центрах України. Завершення дослідження планується у 2017 р. У дослідженні беруть участь пацієнти з гострим інфарктом міокарда зі стійким підйомом сегмента ST на ЕКГ, госпіталізовані в терміни до 6 год від початку гострого інфаркту міокарда. Для підтвердження кардіопротекторних властивостей досліджуваного препарату обрано загальноприйнятий критерій – обмеження зони некрозу за оцінкою біохімічних маркерів загибелі кардіоміоцитів. Масу некрозу міокарда оцінюють за допомогою серійного визначення рівня МВ-фракції креатинфосфокінази, розрахунку площі під кривою залежності її рівня від часу в основній групі порівняно з контрольною. Збір крові здійснюють з певними часовими інтервалами протягом 66 год від моменту залучення пацієнта в дослідження. Для оцінки ступеня пошкодження міокарда і його зміни в часі передбачається оцінка поверхневої ЕКГ до і після процедури ревааскуляризації.

Висновки. З огляду на виникнення реперфузійного пошкодження після відновлення кровотоку в інфарктзалежній вінцевій артерії, продовжувати наукові пошуки в галузі цитопротекції і тестування нових лікарських засобів у великих багатоцентрових рандомізованих клінічних дослідженнях – актуальне завдання сучасної кардіології.

Ключові слова: гострий інфаркт міокарда з підйомом сегмента ST, реперфузійне пошкодження міокарда, розмір зони некрозу, біофлавоноїди, кверцетин, захист міокарда.

Rationale and design of multicenter randomized study PROTECT – the efficacy and safety of study drug quercetin in patients with ST elevation myocardial infarction

О.М. Parkhomenko, S.M. Kozhukhov, Ya.M. Lutay

National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

The aim – to evaluate the safety and efficacy of quercetin in addition to standard therapy in reperfused patients with acute coronary syndrome with ST-segment elevation (STEMI) as compared to standard therapy alone.

Material and methods. PROTECT study is a multicenter, open-label, randomized, comparative, controlled, parallel-group study. Patients with anterior wall STEMI hospitalized during the first 6 hours after symptoms onset are included. Mechanical or pharmacological reperfusion is required for all patients. The inclusion started in April 2014. As of March 2016, 90 patients were randomized at 12 centers in Ukraine. It is expected that the recruitment will be completed in 2017. To confirm cardioprotective properties of the study drug we selected enzymatic infarct size measurement. Infarct size will be analyzed based on serial CKMB assessment with further calculation of the area under time-concentration curve. Blood samples are collected at baseline and then at stated intervals during 66 hours after inclusion. To assess the extent of myocardial injury and its changes over time surface ECG evaluation before and after revascularization procedures will be performed.

Conclusion. Reperfusion injury contributes to up to 50 % of the total myocardial damage. Studies exploring the potential of new therapeutic options to limit reperfusion injury are actual and are eagerly awaited.

Key words: ST-elevation myocardial infarction, myocardial reperfusion injury, infarct size, bioflavonoids, quercetin, adjunctive therapy.