Влияние раннего применения метопролола в сочетании с чрескожным вмешательством на коронарных артериях на размер инфаркта у больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST: результаты рандомизированного исследования METOCARD-CNIC (effect of METOprolol in CARDioproteCtioN during an acute myocardial InfarCtion)

Источник: *Ibanez B., Macaya C., Sánchez-Brunete V., et al.* Effect of Early Metoprolol on Infarct Size in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Patients Undergoing Primary PCI: The METOCARD-CNIC Trial. Circulation 2013;128:1495—1503.

У больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST передней локализации и функциональным классом II по классификации Киллипа или менее, у которых выполняется первичное чрескожное вмешательство на коронарной артерии, раннее внутривенное введение метопролола до выполнения вмешательства, направленного на достижение реперфузии, приводит к уменьшению размера инфаркта и увеличению фракции выброса левого желудочка в отсутствие отрицательного влияния на частоту развития побочных эффектов в течение первых 24 ч после развития острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST.

ИМ — инфаркт миокарда
КФК — креатинфосфокиназа
ЛЖ — левый желудочек
МРТ — магнитно-резонансная томография
ОИМ — острый инфаркт миокарда
ОИМпST — острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST
ЧВКА — чрескожное вмешательство на коронарных артериях

Предпосылки к проведению исследования

Достижение своевременной реперфузии миокарда с помощью выполнения первичного чрескожного вмешательства на коронарных артериях (ЧВКА) считается оптимальной тактикой лечения больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМпST) [1, 2], а ее широкое использование привело к существенному снижению смертности [3]. Однако у больных, перенесших ОИМпST, имеется высокий риск развития таких повторных осложнений сердечно-сосудистых заболеваний, как застойная сердечная недостаточность, аритмии или внезапная смерть. Распространенность некроза миокарда, развившегося в результате ОИМпST, относится к важным факторам, определяющим смертность и частоту развития осложнений после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) [4]. Следовательно, представляется важным применение вмешательств, направленных на ограничение зоны инфаркта (т.е. на защиту миокарда во время ОИМпST). Для достижения такой защиты миокарда предлагалось несколько механических подходов и фармакологических вмешательств [5], но их использование в клинической практике ограничено.

Давно предполагалось, что применение β-блокаторов может ограничить развитие некроза миокарда [6], но возможность их защитного эффекта во время ОИМпST оставалась предметом дискуссий [7]. Большая часть анализов для оценки ограничивающего влияния применения β-блокаторов на размер инфаркта была выполнена в период, когда вмешательства, направленные на достижение реперфузии, широко не применялись, а результаты таких анализов были неоднозначными [8—11]. Имеются лишь немногочисленные и противоречивые данные о защитном влиянии применения β-блокаторов в период достижения реперфузии с помощью тромболитических средств, но эти данные были получены в ходе выполнения одного рандомизированного [12] и одного нерандомизированного исследования [13]. Следует отметить, что в после внедрения в клиническую практику первичного ЧВКА в качестве вмешательства первого ряда при лечении больных с ОИМпST не публиковались результаты рандомизированных исследований, выполненных для проверки гипотезы о том, что применение β-блокаторов приведет к ограничению размеров инфаркта.

В то же время данные, полученные в ходе выполнения крупных экспериментальных исследований с применением модели острого инфаркта миокарда (ОИМ) у животных, свидетельствовали о возможности существенного уменьшения размера инфаркта при использовании селективного блокатора β_1-адренорецепторов метопролола, но только в случае его внутривенного введения до начала реперфузии [14, 15]. В соответствии с современными клиническими рекомендациями по лечению больных с ОИМпST начало приема β-блокаторов в отсутствие противопоказаний считается показанным в течение первых 24 ч после развития ИМ [1, 2], при этом очень раннее внутривенное введение β-блокаторов, хотя и допускается, но не считается обязательным.

Цель исследования

Проверить гипотезу о том, что раннее внутривенное введение β-блокатора до начала выполнения вмешательства, направленного на достижение реперфузии, приведет к уменьшению размера инфаркта у больных с ОИМпST, которым выполняют ЧВКА.

Структура исследования

Многоцентровое рандомизированное открытое контролируемое клиническое исследование с использованием слепого метода только при оценке клинических исходов; продолжительность наблюдения 5—7 дней.

Больные

В исследование включали больных в возрасте 18—80 лет с клиническими проявлениями ОИМ, которые продолжались в течение более 30 мин, и подъемом сегмента ST от изоэлектрической линии на 2 мм и более в двух последовательных грудных отведениях или более (V_{1-5}), если продолжительность периода между развитием симптомов ОИМ и реперфузией не превышала 6 ч. Для того, чтобы продолжительность периода между развитием клинических проявлений ОИМ и реперфузией у всех больных не превышала 6 ч, больных включали в исследование только в случае, если продолжительность периода между развитием симптомов и рандомизацией не превышала 4,5 ч. Критерии исключения: функциональный класс по классификации Киллипа III или IV, стойкое снижение систолического артериального давления менее 120 мм рт.ст., длительность интервала P—R более 240 мс (или наличие атриовентрикулярной блокады II или III степени), стойкая частота сердечных сокращений менее 60 уд/мин или применение любого β-блокатора. Подробно исходные характеристики больных, включенных в исследование, представлены в таблице.

Вмешательство

С целью уменьшения вероятности систематической ошибки рандомизацию выполняли после подписания больными информированного согласия. Больных распределяли в группу внутривенного введения метопролола тартрата — препарат беталок, раствор для внутривенного введения (производитель — компания Astra Zeneka) — болюсом по 5 мг каждые 2 мин при использовании максимально 3 таких доз препарата (группа вмешательства) или в группу контроля, в которой β-блокатор внутривенно не вводился. Отбор больных для возможного включения в исследования выполняли либо на догоспитальном этапе (участвующим в исследовании персоналом службы скорой помощи) или после доставки в один из 7 стационаров, которые участвовали в исследовании (в четырех регионах Испании). В случае включения больных в исследование на догоспитальном этапе метопролол вводили внутривенно во время транспортировки больного в стационар, в котором предполагалось выполнение ЧВКА.

Кроме внутривенного введения метопролола, больные получали лечение в соответствие с клиническими рекомендациями. В ходе выполнения ЧВКА рекомендовались аспирация тромбов из коронарной артерии и применение ингибиторов тромбоцитарных гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa. Все больные в отсутствие противопоказаний во время пребывания в стационаре принимали метопролола тартрат. Прием первой дозы метопролола, в соответствии с клиническими рекомендациями [1, 2] предполагался в период между 12 и 24 ч после развития ОИМ.

Применяли стратификационную рандомизацию в зависимости от продолжительности периода между развитием клинических проявлений ОИМ и включением в исследование (менее 1,5 ч или 1,5 и более), наличия сахарного диабета, пола и возраста (моложе 60 лет или 60 лет и старше). Больных распределяли в группу внутривенного введения метопролола до применения вмешательства, направленного на достижение реперфузии (группа вмешательства), и группу контроля в соотношении 1:1 и применяли блоковую рандомизацию (в каждом блоке определенной страты было по 4 больных). Центр рандомизации располагался на базе службы скорой помощи и функционировал круглосуточно.

Выполнение магнитно-резонансной томографии (МРТ) предполагалось в период между 5-м и 7-м днями после развития ОИМ. В анализ основного показателя не включали данные о больных, которые длительно принимали β-блокаторы или ранее переносили ИМ, а также о больных, у которых не подтвердился диагноз ОИМ (т.е. в отсутствие повышения концентрации биомаркеров повреждения миокарда в крови), и у таких больных МРТ не выполнялось.

Критерии оценки/Клинические исходы

Основной критерий оценки: размер инфаркта по данным МРТ (распространенность некроза миокарда с количественной оценкой по усилению сигнала гадолинием). Дополнительные заранее определенные критерии оценки: распространенность сохраненного миокарда по данным МРТ; размер инфаркта по данным количественной оценки с помощью МРТ в подгруппе больных, у которых кровоток в коронарной артерии до выполнения ЧВКА соответствовал 0—1 I степени по классификации TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction); размер инфаркта, оцениваемый по максимальной концентрации креатинфосфокиназы (КФК) в крови и площади под кривой концентрация—время для выделения КФК. Основной заранее определенный критерий безопасности: частота развития тяжелых осложнений заболевания сердца (комбинированный показатель общей смертности, частоты развития злокачественных желудочковых аритмий, атриовентрикулярной блокады высокой степени, кардиогенного шока и повторного ИМ в течение первых 24 ч после развития ОИМпST).

Записи МРТ и ангиографии оценивались в независимой центральной лаборатории, изучаемые показатели подтверждались членами независимого комитета по подтверждению и оценке клинических исходов во всех случаях в отсутствие информации о распределении больных в группу определенной тактики лечения.

Методы статистического анализа

Исследование обладало достаточной статистической мощностью для установления уменьшения размера инфаркта на 20% у больных, которым внутривенно вводили метопролол. В таком случае до обеспечения 90% мощности исследования (для двустороннего теста при уровне α=0,05) в него требовалось включить 220 больных. Объем выборки рассчитывали на основании ранее выполненного исследования с оценкой МРТ, в ходе которого регистрировались средние размеры инфаркта и его дисперсия у больных с ОИМпST передней локализации [16]. Для того чтобы уменьшить последствия невыполнения МРТ примерно у 20% больных, предполагалось увеличить объем выборки примерно до 275 больных. В анализ частоты развития оцениваемых клинических исходов включали данные обо всех рандомизированных больных, в том числе тех, у которых не выполнялась МРТ не выполнялась.

Все виды анализа эффективности выполняли исходя из допущения, что все больные получили назначенное лечение. Количественные данные представляли в виде среднего ± стандартное отклонение и сравнивали с помощью параметрических методов. Данные, распределение кото-

рых отличалось от нормального, представляли в виде медианы с указанием первого и третьего квартилей, и сравнивали их с помощью непараметрических методов (Вилкоксона). Качественные признаки выражали в виде процентов и сравнивали с использованием точного критерия Фишера. Поскольку отмечалась тенденция к приближению пропорциональности дисперсии максимальной концентрации КФК и площади под кривой концентрация—время для выделения КФК к средней, выполняли преобразование в виде извлечения квадратного корня. Данные, полученные с помощью МРТ, анализировали с помощью моделей линейной регрессии и рассчитывали эффект лечения, а также 95% ДИ. Причем представляли результаты анализа, выполненного как с учетом 4 стратификационных показателей, так и без их учета. Для подтверждения отсутствия влияния систематической ошибки при количественной оценке размера инфаркта с помощью МРТ выполняли анализ чувствительности, в ходе которого устанавливали различия максимальных концентраций КФК и площадей под кривой концентрация—время между всеми больными, включенными в исследование, и больными, у которых выполняли МРТ. Все виды статистического анализа выполняли с помощью пакета программ версии R-2.14.1.

Результаты

В период между ноябрем 2010 г. и октябрем 2012 г. в исследование были включены 270 больных: в группу вмешательства и группу контроля 139 и 131 больной соответственно. На догоспитальном этапе (во время транспортировки бригадой скорой помощи в стационар для выполнения ЧВКА) рандомизация была выполнена у 147 (55%) больных. Отказались от участия в исследовании после подписания информированного согласия 4 больных (в каждой группе по 2 больных). У 24 (9%) выполнение МРТ не предполагалось (в связи с несоответствием их характеристик критериям включения или отсутствием повышения биомаркеров повреждения миокарда у 14 и 10 соответственно). Среди больных, у которых предполагалось выполнение МРТ, у 22 (9%) больных МРТ не выполнялось: (в связи с их тяжелым состоянием, клаустрофобией или техническими проблемами с аппаратом у 7, 12 и 3 больных соответственно). В группе вмешательства тяжелое клиническое состояние 4 больных было обусловлено развитием устойчивой к лечению сердечной недостаточности, разрывом сердца и массивным кровохарканьем в 2, 1 и 1 случаях соответственно. В группе контроля тяжелое состояние 3 больных было обусловлено развитием устойчивой к лечению сердечной недостаточности и расслоением аорты в 2 и 1 случае соответственно. Таким образом, результаты МРТ, которые можно было использовать для анализа основного критерия оценки, были получены у 220 больных (в группе вмешательства и группе контроля у 106 и 114 больных соответственно).

Из 139 больных, рандомизированных в группу вмешательства, у 138 (99%) больных до выполнения вмешательства, направленного на достижение реперфузии, внутривенно была введена хотя бы одна доза метопролола 5 мг (2 и 3 болюсных введения было выполнено у 82 и 67% больных соответственно). Сходное распределение вводимых доз метопролола отмечалось и в подгруппе больных, которые были рандомизированы на догоспитальном этапе. Медиана продолжительности периода между установлением диагноза ОИМ и внутривенным введением метопролола достигала 10 мин (1-й и 3-й квартили такого периода соответствовали 7 и 19 мин). Прием метопролола был начат в течение 24 ч после развития ОИМ в группе вмешательства и группе контроля у 96 и 92% больных соответственно (в среднем через 15,7±10,6 и 15,9±8,7 ч соответственно).

У 2 больных, распределенных в группу контроля до выполнения вмешательства, направленного на достижение реперфузии, ошибочно был внутривенно введен метопролол. Данные о таких больных были включены в анализ основного критерия оценки, выполняемый исходя из допущения, что все больные получили назначенное лечение, но в анализ безопасности — как данные о больных, включенных в группу вмешательства (т.е. анализ частоты развития тяжелых осложнений заболевания сердца). Одному больному, рандомизированному в группу вмешательства, внутривенная инфузия метопролола не выполнялась в связи с развитием вагусной реакции. Данные об этом больном были включены в анализ основного критерия оценки как данные о больном, включенном в группу вмешательства, и в анализ частоты развития тяжелых осложнений заболевания сердца — как данные о больном контрольной группы.

В группе вмешательства и группе контроля размер инфаркта (основной критерий оценки) достигал 25,6±15,3 и 32,0±22,2 г соответственно (стандартизованный размер эффекта –6,52 г при 95% ДИ от –11,39 до –1,78 г; p=0,012). Доля сохраненного миокарда в группе вмешательства и группе контроля составляла 34,9±22,3 и 27,7±23,7% соответственно (стандартизованный размер эффекта достигал 7,20% при 95% ДИ от 0,78 до 13,48% соответственно; p=0,024). Размер инфаркта у больных с кровотоком 0—I степени по классификации TIMI в коронарной артерии, кровоснабжающей зону инфаркта (заранее определенный дополнительный критерий оценки), в группе вмешательства и группе контроля составлял 26,7±15,0 и 34,4±20,0 г соответственно (стандартизованный размер эффекта достигал –8,13 г при 95% ДИ от –13,10 до –3,16 г; p=0,0024). Размер инфаркта у больных с кровотоком II—III степени по классификации TIMI в коронарной артерии (проходимая артерия), кровоснабжающей зону инфаркта (проходимая артерия), в группе вмешательства и группе контроля составлял 20,7±16,4 и 22,2±28,3 г соответственно (p=0,6).

Кроме того, размер инфаркта у всех больных, включенных в исследование, оценивался по максимальной концентрации КФК в крови и площади под кривой концентрация—время для выделения КФК (заранее определенный дополнительный критерий оценки). Внутривенное введение метопролола до выполнения вмешательства, направленного на достижение реперфузии, по сравнению с контролем приводило к статистически значимому снижению этих показателей. Максимальная концентрация КФК в группе вмешательства и группе контроля достигала 2397±214 и 3176±254 МЕ/л соответственно (стандартизованный эффект лечения –740 МЕ/л при 95% ДИ от –1361 до –120 МЕ/л; p=0,019). Площадь под кривой концентрация—время для выделения КФК в группе вмешательства и группе контроля составляла 49 427±4013 и 62 953±4634 МЕ/л соответственно (станартизованный эффект лечения –12 825 при 95% ДИ от –24 346 до –1305; p=0,029). Сходные результаты были получены в подгруппе больных, у которых была выполнена МРТ.

Кроме того, внутривенное введение метопролола по сравнению с контролем сопровождалось статистически значимо более высокой фракцией выброса левого желудочка (ЛЖ) по данным МРТ (46,1±9,3 и 43,4±10,4% соответственно; стандартизованный эффект лечения 2,67% при 95% ДИ от 0,09 до 5,21%; p=0,045). Аналогичная динамика отмечена и у больных с кровотоком 0—I степени по классификации TIMI в коронарной артерии, кровоснабжающей зону инфаркта (45,1±8,9% и 41,0±9,5% соответственно; стандартизованный эффект лечения 4,13 при 95% ДИ от 1,34 до 6,85; p=0,0031).

Результаты анализа безопасности свидетельствовали о том, что внутривенное введение метопролола по сравнению с контролем не приводило к увеличению частоты развития тяжелых осложнений заболевания сердца в течение 24 ч после развития ОИМ, которая достигала 7,1 и 12,3% соответственно (p=0,21).

Выводы

У больных с ОИМпST передней локализации и функциональным классом II по классификации Киллипа или менее, у которых выполняется первичное ЧВКА, раннее внутривенное введение метопролола до выполнения вмешательства, направленного на достижение реперфузии, приводит к уменьшению размера инфаркта и увеличению фракции выброса ЛЖ в отсутствие отрицательного влияния на частоту развития побочных эффектов в течение первых 24 ч после развития ОИМпST.

Комментарий

ЧВКА считается предпочтительной тактикой, направленной на достижение реперфузии у больных с ОИМпST. При использовании современных методов ЧВКА и дополнительном применении лекарственных средств выполнение первичной ЧВКА позволяет восстановить оптимальный кровоток в эпикардиальной коронарной артерии, кровоснабжающей зону инфаркта, у 95% больных с ОИМпST [17]. Однако, несмотря на существенное улучшение прогноза у больных с ОИМпST, смертность и частота развития осложнений в таких случаях остаются высокими [1]. Для дальнейшего улучшения результатов вмешательств, направленных на достижение реперфузии, предпринимались два подхода: разработка систем, обеспечивающих своевременность выполнения ЧВКА у больных с ОИМпST [18], а также изучение терапевтических подходов, направленных на уменьшение выраженности реперфузионного повреждения миокарда (т.е. на обеспечение более высокой устойчивости миоцитов к повреждающему действию ишемии и реперфузии) [19]. Восстановление кровотока в ишемизированном миокарде сопровождается реперфузионным повреждением, которое проявляется в развитии оглушения миокарда, феномена отсутствия кровотока в миокарде, несмотря на восстановление кровотока в крупной эпикардиальной артерии (феномен «no-reflow»), аритмий и кровоизлияний в миокард. Результаты экспериментальных исследований на животных позволяют предположить, что реперфузионное повреждение может обусловливать до 50% окончательного размера инфаркта [20]. Несмотря на изучение в течение нескольких десятилетий механизмов реперфузионных повреждений, понимание их остается недостаточным, а результаты соответствующих исследований в целом не удалось реализовать в создании эффективной терапии, обеспечивающей защиту миокарда [21].

β-Блокаторы длительное время применялись при лечении больных с ОИМ в связи со способностью уменьшать потребность миокарда в кислороде за счет снижения частоты сердечных сокращений и сократимости миокарда. Результаты доклинических исследований свидетельствовали об уменьшении размера экспериментального ОИМ у собак, особенно в случае применения β-блокаторов до перевязки коронарной артерии [22]. Результаты всех клинических исследований, выполненных в период, когда вмешательства, направленные на достижение реперфузии, в клинической практике широко не применялись, свидетельствовали о положительном влиянии применения β-блокаторов на размер инфаркта [23, 24] и выживаемость [25, 26]. Напротив, в период широкого применения тромболитической терапии, при раннем внутривенном введении β-блокаторов в основном были получены разочаровывающие результаты, которые свидетельствовали об отсутствии улучшения функции ЛЖ, уменьшении размера инфаркта или снижении смертности [12, 27]. Более того, в ходе выполнения крупного исследования COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) были получены данные не только об отсутствии положительного влияния применения β-блокаторов на общую смертность или комбинированный показатель общей смертности, частоты развития повторного ИМ или остановки кровообращения, но и о статистически значимом увеличении риска развития кардиогенного шока [28]. Такие данные стали основанием для еще больших сомнений в обоснованности применения β-блокаторов у больных с ОИМ, по крайней мере, в случае применения тромболитической терапии.

В то же время результаты нескольких обсервационных исследований, а также вторичных анализов РКИ, включавших больных с ОИМпST, у которых выполняли ЧВКА, позволяли предположить, что применение β-блокаторов в период выполнения вмешательства сопровождается статистически значимым улучшением клинических исходов, включая снижение смертности в ранние сроки наблюдения [29, 30]. Однако противоречивыми оказались результаты исследований, в ходе которых оценивали влияние применения β-блокаторов до выполнения первичного ЧВКА на размер инфаркта, оцениваемый по уровню повышения биомаркеров повреждения миокарда [31, 32]. В ходе недавно выполненного небольшого РКИ, включавшего 96 больных с ОИМпST, введение ландиолола (селективного блокатора β_1-адренорецепторов ультракороткого действия с периодом полувыведения 4 мин, введение которого начинали непосредственно после выполнения ЧВКА и продолжали в течение 24 ч) по сравнению с контролем без использования такой терапии, были получены данные о том, что введение ландиолола приводит лишь к улучшению функции ЛЖ в течение 6 мес наблюдения , но не влияет на риск развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний как в ранние сроки наблюдения, так и в течение 6 мес после вмешательства [33]. Однако до последнего времени отсутствовали результаты РКИ, в ходе которых оценивали влияние внутривенного введения

β-блокаторов до начала выполнения ЧВКА на клинические исходы у больных с ОИМпST.

В целом имеющиеся данные позволяли считать, что применение β-блокаторов в острой фазе ОИМпST приводило к положительным результатам в период до широкого использования реперфузионной терапии, но эффекты их использования были неоднозначными в период широкого применения тромболитических средств и недостаточно изученными в период внедрения в клиническую практику первичных ЧВКА. Авторы клинических рекомендаций указывают на необходимость соблюдения осторожности при использовании β-блокаторов в такой ситуации, устанавливая класс рекомендаций IIa для внутривенного введения β-блокаторов у больных с ОИМпST, но только при наличии артериальной гипертонии и признаков продолжающейся ишемии миокарда [1].

Таким образом, данные, полученные в ходе выполнения исследования METOCARD-CNIC, восполнили, по крайней мере отчасти, существовавший недостаток доказательной информации об эффективности внутривенного введения β-блокатора до выполнения ЧВКА у больных с ОИМпST.

По мнению G. Ndrepepa и A. Kastrati, высказанному в редакционной статье [34], введение в стандартную практику первичного ЧВКА, — очень эффективного метода, направленного на достижение реперфузии, — затрудняет получение доказательств влияния дополнительных вмешательств на сохранение миокарда. Эффективность применения дополнительных методов лечения, которая считалась доказанной в период до внедрения в клиническую практику первичного ЧВКА (например, таких, как введение раствора, содержащего глюкозу, инсулин и калий [35], или аденозина [36]), не подтверждалась в условиях широкого использования первичного ЧВКА. Несмотря на то что причины, по которым не удается установить клинически значимые преимущества применения таких подходов к лечению на фоне выполнения первичных ЧВКА, точно не установлены, считается, что это может быть обусловлено тем, что положительное влияния первичных ЧВКА на сохранение миокарда намного превосходит по выраженности все другие тактики лечения, направленные на сохранение миокарда.

В ходе выполнения исследования METOCARD-CNIC было установлено, что внутривенное введение метопролола тартрата — препарат беталок, раствор для внутривенного введения (производитель — компания Astra Zeneka) — приводит к уменьшению размера инфаркта примерно на 20%. В связи с этим можно предполагать, что такое уменьшение размера инфаркта за счет указанной фармакологической защиты миокарда у больных, которым выполняют первичное ЧВКА, может иметь и клинические преимущества.

Более того, уменьшение размера инфаркта при применении β-блокатора в момент достижения реперфузии представляется теоретически правдоподобным. Очевидно, что повышение тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы и выделение катехоламинов в кровоток у больных с ОИМпST, приводя к развитию тахикардии, повышению артериального давления и увеличению потребности миокарда в кислороде, могут усугублять повреждение миокарда. Установлено, что применение -блокаторов обусловливает уменьшение потребности миокарда в кислороде [37], подавление агрегации тромбоцитов и синтеза тромбоксана [38], а также приводит к перераспределению кровотока в сторону субэндокардиальных участков [39] и сохранению структуры митохондрий [22]. Суммарный эффект проявляется в замедлении распространения некроза в пограничной периинфарктной зоне. Более того, -блокаторы могут и непосредственно защищать миокард от реперфузионного повреждения за счет удаления свободных радикалов путем связывания гидрофобных участков в клеточных мембранах, оказывая антиоксидантное действие [40].

Следует отметить, что исследование METOCARD-CNIC было первым исследованием, цель которого состояла в оценке эффективности внутривенного введения β-блокатора до выполнения первичного ЧВКА, и, следовательно, результаты такого исследования представляются важными и могут стать основанием для дальнейших исследований.

К несомненным преимуществам данного исследования следует отнести оценку размера инфаркта с помощью МРТ, что обеспечивает точность полученных результатов. Тем не менее, следует отметить ряд недостатков исследования. К ним можно отнести, прежде всего, отсутствие применения плацебо в группе контроля. Кроме того, по мнению, G. Ndrepepa и A. Kastrati [34], исключение из исследования больных с III функциональным классом по классификации Киллипа или более (что было сделано в соответствии с клиническими рекомендациями), не позволяло оценить эффективность применения β-блокатора у больных с большим размером инфаркта, при котором возможна максимальная потребность в защите миокарда в момент выполнения реперфузии. Точно также исключение из исследования больных с ОИМ нижней локализации означает, что истинное влияние применениея β-блокатора на риск развития брадиаритмий осталось недостаточно изученным. Помимо этого, следует отметить, что исходно у больных контрольной группы отмечалась более распространенная площадь миокарда, который подвергался риску повреждения. Такие различия между группой вмешательства и группой контроля могли обусловливать переоценку степени уменьшения размера инфаркта за счет применения метопролола. Наконец, не совсем понятно различие по результатам, полученным в подгруппе больных с исходной степенью кровотока, соответствующей 0—I степени и II—III степени по классификации TIMI. Действительно, с одной стороны, отсутствие кровотока в коронарной артерии могло препятствовать доставке метопролола в зону инфаркта и теоретически ограничивать проявление положительных эффектов препарата. С другой стороны, спонтанная реперфузия у больных с кровотоком, соответствующим II—III степени, могла обусловливать сохранение большего числа миоцитов по сравнению с таковым в группе больных, у которых кровоток отсутствовал до момента достижения реперфузии с помощью ЧВКА. По мнению, авторов редакционной статьи [34], для ответа на вопрос о причинах такого несоответствия может быть полезно выполнения анализа основного показателя с учетом исходной площади миокарда, который подвергался риску повреждения.

Как бы там ни было, очевидно, что результаты исследования METOCARD-CNIC, свидетельствующие о положительном влиянии внутривенного введения метопролола перед выполнением первичного ЧВКА на размер инфаркта у больных с ОИМпST, может повлиять на отношение врачей к использованию β-блокаторов в такой клинической ситуации. В то же время не следует забывать, что

несмотря на то, что размер инфаркта имеет прогностическое значение, он представляет собой лишь косвенный критерий оценки и не может заменять такой наиболее важный клинический критерий оценки, как смертность. Таким образом, несмотря на положительные результаты исследования METOCARD-CNIC, формально они не могут служить основанием для изменения в целом тактики применения β-блокаторов у больных с ОИМпST [34]. Но очевидно, что полученные в ходе этого исследования данные должны стать основой для планирования новых РКИ, которые обладали бы достаточной статистической мощностью для оценки частоты развития неблагоприятных клинических исходов. Результаты таких исследований позволят уточнить роль применения β-блокаторов у больных с ОИМпST в период выполнения первичного ЧВКА в качестве стандартной тактики лечения.

Таблица. **Исходные характеристики больных, включенных в исследование**

Показатель	Все больные (*n*=270)	Больные, у которых выполнялось МРТ (*n*=220)		
	группа вмешательства (*n*=139)	группа контроля (*n*=131)	группа вмешательства (*n*=106)	группа контроля (*n*=114)
Возраст, годы	58,7±12,7	58,2±10,8	58,4±12,4	58,7±10,6
Мужской пол, число больных (в %)	85,6	87	86,8	86,8
Индекс массы тела, кг/м^2	27,6±3,7	27,9±3,9	27,5±3,5	27,8±3,9
Курение, число больных (в %):				
в настоящее время	53	53,9	53,8	51,8
ранее (0—10 лет назад)	10,4	10,9	11,5	10,5
Наличие в анамнезе определенных заболеваний, число больных (в %):				
артериальная гипертония	40,3	42,2	36,5	42,1
дислипидемия,	39,8	40,2	41,3	41,2
сахарный диабет	23,3	18,8	20,2	19,3
Продолжительность ишемии, мин**	197±61	187±66	198±62	187±67
Определенный функциональный класс по классификации Киллипа при включении в исследование:				
I	92,1	87,0	92,5	87,7
II	7,9	13,0	7,5	11,4
Локализация поражения в КА, кровоснабжающей зону инфаркта, число больных (в %):				
проксимальная часть ЛПНА	26,6	29,0	27,4	29,8
средняя часть ЛПНА	54,7	54,2	58,5	58,8
дистальная часть ЛПНА	7,9	8,4	10,4	7,9
диагональная артерия	2,2	0,8	1,9	0,9
ствол левой КА	0,7	0,8	0	0
Другая	7,9	6,9	1,9	2,6
Кровоток в КА, соответствующий 0—I степени по классификации TIMI до выполнения первичного ЧВКА, число больных (в %)	76,5	77,1	81,1	80,7
Успешное выполнение ЧВКА, число больных (в %)	94,1	95,4	100	97,4
САД в момент включения в исследование, мм рт.ст.	143±19	142±19	142±18	142±19
ЧСС в момент включения в исследование, уд/мин	82±14	82±14	82±13	82±14
САД после в/в введения метопролола, мм рт.ст.	129±20	Неприменимо	128±18	Неприменимо
ЧСС после введения метопролола, уд/мин	69±12	Неприменимо	68±12	Неприменимо
Применение определенных лекарственных средств или вмешательства в период выполнения первичного ЧВКА, число больных (в %):				
Гепарин	95,3	96	96,2	96,4
Аспирин	98,4	97,6	99,1	97,3
тиенопиридиновые антиагреганты	97,7	97,6	98,1	98,2
аспирация тромба	82,4	80,6	85,8	82,1
ингибиторы тромбоцитарных ГПР IIb/IIIa	70,2	79,8	71,7	80,4

Примечание. * — данные представлены как среднее ± стандартное отклонение, если не указано другое. ** — продолжительность периода между развитием клинических проявлений и достижением реперфузии. *** — ЧВКА на КА считалось успешным при достижении кровотока, соответствующего II—III степени по классификации TIMI. МРТ — магнитно-резонансная томография; КА — коронарная артерия; ЛПНА — левая передняя нисходящая артерия; TIMI — Thrombolysis in Myocardial Infarction; САД — систолическое артериальное давление; в/в — внутривенно; ГПР — гликопротеиновые рецепторы.

ЛИТЕРАТУРА

1. *O'Gara P.T., Kushner F.G., Ascheim D.D., et al.* 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2013;127:e362—e425.
2. *Steg P.G., James S.K., Atar D., et al.* ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J 2012;33:2569—2619.
3. *Krumholz H.M., Wang Y., Chen J., et al.* Reduction in acute myocardial infarction mortality in the United States: risk-standardized mortality rates from 1995—2006. JAMA. 2009;302:767—773.
4. *Larose E., Rodés-Cabau J., Pibarot P., et al.* Predicting late myocardial recovery and outcomes in the early hours of ST-segment elevation myocardial infarction traditional measures compared with microvascular obstruction, salvaged myocardium, and necrosis characteristics by cardiovascular magnetic resonance. J Am Coll Cardiol 2010;55:2459—2469.
5. *Heusch G.* Cardioprotection: chances and challenges of its translation to the clinic. Lancet 2013;381:166—175.
6. *Sommers H.M., Jennings R.B.* Ventricular fibrillation and myocardial necrosis after transient ischemia: effect of treatment with oxygen, procainamide, reserpine, and propranolol. Arch Intern Med. 1972;129:780—789.
7. *Hearse D.J., Yellon D.M., Downey J.M.* Can beta blockers limit myocardial infarct size? Eur Heart J 1986;7:925—930.
8. Metoprolol in Acute Myocardial Infarction (MIAMI): a randomised placebo-controlled international trial: the MIAMI Trial Research Group. Eur Heart J 1985;6:199—226.
9. *Yusuf S., Sleight P., Rossi P., et al.* Reduction in infarct size, arrhythmias and chest pain by early intravenous beta blockade in suspected acute myocardial infarction. Circulation 1983;67(pt 2):I32—I41.
10. Reduction of infarct size with the early use of timolol in acute myocardial infarction. N Engl J Med 1984;310:9—15.
11. *Rude R.E., Buja L.M., Willerson J.T.* Propranolol in acute myocardial infarction: the MILIS experience. Am J Cardiol 1986;57:38F—42F.
12. *Van de Werf F., Janssens L., Brzostek T., et al.* Short-term effects of early intravenous treatment with a beta-adrenergic blocking agent or a specific bradycardiac agent in patients with acute myocardial infarction receiving thrombolytic therapy. J Am Coll Cardiol 1993;22:407—416.
13. *Risenfors M., Herlitz J., Berg C.H., et al.* Early treatment with thrombolysis and beta-blockade in suspected acute myocardial infarction: results from the TEAHAT Study. J Intern Med Suppl 1991;734:35—42.
14. *Ibanez B., Prat-González S., Speidl W.S., et al.* Early metoprolol administration before coronary reperfusion results in increased myocardial salvage: analysis of ischemic myocardium at risk using cardiac magnetic resonance. Circulation 2007;115:2909—2916.
15. *Ibanez B., Cimmino G., Prat-González S., et al.* The cardioprotection granted by metoprolol is restricted to its administration prior to coronary reperfusion. Int J Cardiol 2011;147:428—432.
16. *Wu E., Ortiz J.T., Tejedor P., et al.* Infarct size by contrast enhanced cardiac magnetic resonance is a stronger predictor of outcomes than left ventricular ejection fraction or end-systolic volume index: prospective cohort study. Heart 2008;94:730—736.
17. *Prasad A., Stone G.W., Aymong E., et al.* Impact of ST-segment resolution after primary angioplasty on outcomes after myocardial infarction in elderly patients: an analysis from the CADILLAC trial. Am Heart J 2004;147:669—675.
18. *Solis P., Amsterdam E.A., Bufalino V., et al.* Development of systems of care for ST-elevation myocardial infarction patients: policy recommendations. Circulation 2007;116:e73—e76.
19. *Kloner R.A., Hale S.L., Dai W., et al.* Reduction of ischemia/reperfusion injury with benda- via, a mitochondria-targeting cytoprotective peptide. J Am Heart Assoc 2012;1:e001644.
20. *Yellon D.M., Hausenloy D.J.* Myocardial reperfusion injury. N Engl J Med 2007;357:1121—1135.
21. *Gerczuk P.Z., Kloner R.A.* An update on cardioprotection: a review of the latest adjunctive therapies to limit myocardial infarction size in clinical trials. J Am Coll Cardiol 2012;59:969—978.
22. *Rasmussen M.M., Reimer K.A., Kloner R.A., Jennings R.B.* Infarct size reduction by propranolol before and after coronary ligation in dogs. Circulation 1977;56:794—798.
23. *Hjalmarson A., Armitage P., Chamberlain D., et al.* Metoprolol in acute myocardial-infarction (MIAMI): a randomized placebo-controlled international trial. Eur Heart J 1985;6:199—226.
24. *Yusuf S., Sleight P., Rossi P., et al.* Reduction in infarct size, arrhythmias and chest pain by early intravenous beta blockade in suspected acute myocardial infarction. Circulation 1983;67(pt 2):I32—I41.
25. *Hjalmarson A., Herlitz J., Malek I., et al.* Effect on mortality of metoprolol in acute myocardial infarction: a double-blind randomised trial. Lancet 1981;2:823—827.
26. Randomized trial of intravenous atenolol among 16 027 cases of suspected acute myocardial-infarction: ISIS-1. Lancet1986;2:57—66.
27. *Roberts R., Rogers W.J., Mueller H.S., et al.* Immediate versus deferred beta-blockade follow- ing thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction: results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) II-B study. Circulation 1991;83:422—437.
28. *Chen Z.M., Pan H.C., Chen Y.P., et al.* Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. Lancet 2005;366:1622—1632.
29. *Halkin A., Grines C.L., Cox D.A., et al.* Impact of intravenous beta-blockade before primary angio- plasty on survival in patients undergoing mechanical reperfusion therapy for acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2004;43:1780—1787.
30. *Valle J.A., Zhang M., Dixon S., et al.* Impact of pre-procedural beta blockade on inpatient mortality in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST elevation myocardial infarction. Am J Cardiol 2013;111:1714—1720.
31. *Sharma S.K., Kini A., Marmur J.D., Fuster V.* Cardioprotective effect of prior beta-blocker therapy in reducing creatine kinase-MB elevation after coronary intervention: benefit is extended to improvement in intermediate-term survival. Circulation 2000;102:166—172.
32. *Ellis S.G., Brener S.J., Lincoff A.M., et al.* Beta-blockers before percutaneous coronary intervention do not attenuate postprocedural creatine kinase isoenzyme rise. Circulation 2001;104:2685—2688.
33. *Hanada K., Higuma T., Nishizaki F., et al.* Randomized study on the efficacy and safety of landiolol, an ultra-short-acting beta 1-adrenergic blocker, in patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. Circulation 2012;76:439—445.
34. *Ndrepepa G., Kastrati A.* Intravenous β-Blockers in Primary Percutaneous Coronary Intervention: New Hope for an Old Therapy. Circulation 2013;128:1487—1489.
35. *Díaz R., Goyal A., Mehta S.R., et al.* Glucose-insulin-potassium therapy in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. JAMA 2007;298:2399—2405.
36. *Desmet W., Bogaert J., Dubois C., et al.* High-dose intracoronary adenosine for myocardial salvage in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. Eur Heart J 2011;32:867—877.
37. *Bush L.R., Buja L.M., Tilton G., et al.* Effects of propranolol and diltiazem alone and in combination on the recovery of left ventricular segmental function after temporary coronary occlusion and long-term reperfusion in conscious dogs. Circulation 1985;72:413—430.
38. *Campbell W.B., Johnson A.R., Callahan K.S., Graham R.M.* Anti-platelet activity of beta-adrenergic antagonists: inhibition of thromboxane synthesis and platelet aggregation in patients receiving long-term propranolol treatment. Lancet 1981;2:1382—1384.
39. *Pitt B., Craven P.* Effect of propranolol on regional myocardial blood flow in acute ischaemia. Cardiovasc Res 1970;4:176—179.
40. *Mak I.T., Weglicki W.B.* Protection by beta-blocking agents against free radical-mediated sarcolemmal lipid peroxidation. Circ Res 1988;63:262—266.