

Перспективы использования препарата «Перфторан» для профилактики развития реперфузионного синдрома у больных острым инфарктом миокарда

С.С. Шувалов, В.Ю. Ушаков

Саратовский государственный медицинский университет Росздрава. Саратов, Россия

Perftoran therapy perspectives in reperfusion syndrome prevention among acute myocardial infarction patients

S.S. Shuvalov, V.Yu. Ushakov

Saratov State Medical University. Saratov, Russia

Введение. Несмотря на достигнутые успехи в лечении Q-образующего инфаркта миокарда (Q-ИМ), остается нерешенной проблема профилактики реперфузионного синдрома (РПС), развивающегося вследствие открытия коронарной артерии при тромболитической терапии (ТЛТ).

Цель. Оценить частоту возникновения РПС, а также его проявлений в виде нарушений сердечного ритма и рецидивов болевого синдрома у больных Q-ИМ при использовании Перфторана.

Материал и методы. Проведено обследование и лечение 166 больных Q-ИМ. У всех пациентов была применена ТЛТ; 46 дополнительно назначали Перфторан. Определяли частоту возникновения нарушений сердечного ритма, рецидивов болевого синдрома.

Результаты. Применение Перфторана одновременно с ТЛТ при ИМ снижает частоту возникновения РПС на 26,8%, частоту развития нарушений сердечного ритма: желудочковой экстрасистолии на 24,2%, синусовой брадикардии на 17,3%. Фибрилляция желудочков при назначении Перфторана не наблюдалась. Одновременно Перфторан уменьшал частоту рецидивов болевого синдрома.

Заключение. Перфторан положительно влиял на течение РПС при Q-ИМ. Полученные результаты позволяют рекомендовать включение Перфторана в комплексную терапию больных Q-ИМ.

Ключевые слова: Q-образующий инфаркт миокарда, тромболитическая терапия, реперфузионный синдром, Перфторан.

In spite of recent achievements in Q-wave myocardial infarction (Q-IM) management, prevention of reperfusion syndrome, developing due to coronary artery opening in thrombolytic therapy (TLT), is still an unsolved problem.

Aim. To assess the incidence of reperfusion syndrome and its manifestations, cardiac arrhythmias and recurrent pain syndrome attacks, in Q-IM patients treated with perftoran.

Material and methods. In total, 166 Q-IM patients were examined and treated. All participants received TLT; 46 individuals also received perftoran. The incidence of cardiac arrhythmias and recurrent pain syndrome attacks was assessed.

Results. In Q-IM patients, perftoran and TLT reduced reperfusion syndrome incidence by 26.8%, ventricular extrasystolia incidence – by 24.2%, and sinus bradycardia – by 17.3%; no ventricular fibrillation cases were registered. Moreover, perftoran decreased recurrent pain syndrome attack incidence.

Conclusion. Perftoran beneficially influenced clinical course of reperfusion syndrome in Q-IM. Perftoran could be included into Q-IM complex therapy.

Key words: Q-wave myocardial infarction, thrombolytic therapy, reperfusion syndrome, perftoran.

Инфаркт миокарда (ИМ) – острое заболевание, которое характеризуется развитием очага ишемического некроза части сердечной мышцы вследствие резкого несоответствия между

потребностью миокарда в кислороде и возможностями его доставки по коронарным артериям (КА). Летальность при ИМ независимо от своевременности лечения остается высокой [7].

© Коллектив авторов, 2006

Тел.: (8452) 92-63-96

Факс: (8452) 92-63-96

e-mail: sartmc@yandex.ru

В патогенезе ИМ главными факторами являются коронарный атеросклероз, тромбоз и спазм КА [7].

Однако, ставшая уже традиционной в лечении ИМ тромболитическая терапия (ТЛТ) как наиболее патогенетически обоснованный метод лечения ИМ, часто ведет к развитию реперфузионного синдрома (РПС), проявляющегося в возникновении сложных нарушений ритма сердца, нарастания сердечной недостаточности (СН), распространения зоны поражения в виде постишемического контрактурного некроза с развитием внезапной смерти [2,15].

Исходя из современных представлений о механизмах реперфузии, были проведены многочисленные исследования разных групп препаратов. Клинические исследования по профилактике РПС при ТЛТ ИМ встречаются довольно редко, а противоречивость и бессистемность этих сообщений дают право говорить, что применение кардиопротекторов при ИМ пока недостаточно разработано.

С целью решения проблемы профилактики РПС использовались различные методы: увеличение снабжения сердца глюкозой (глюкозо-инсулино-калиевая смесь) [10,12], уменьшение потребления свободных жирных кислот (СЖК) миокардом (никотиновая кислота [9], β -адреноблокаторы [14]), стимуляция окисления глюкозы (дихлорацетат [13]), уменьшение окисления СЖК (триметазидин [11], фосфокреатинин, эмоксипин, мексидол, аминазин, френолон [4], средства, обладающие способностью оказывать положительное влияние на процессы тканевого метаболизма в поврежденной центральной нервной системе, повышая устойчивость к воздействию неблагоприятных факторов различного генеза (Пирацетам, Оксипирацетам, Эльрацетам, Эпирацетам, Меклофенаксат [5], Милдронат [6]).

В экспериментальном исследовании на животных было показано, что Перфторан (субмикронная эмульсия на основе перфторорганических соединений с функцией переноса кислорода и углекислого газа) оказывает выраженный защитный эффект на ишемизированный миокард, снижая ишемические и устраняя реперфузионные повреждения миокарда. Кардиопротекторное действие эмульсии Перфторана связывают в основном с двумя ее компонентами (проксанол и перфторуглероды), благодаря которым эмульсия улучшает реологические

свойства крови и кислородное снабжение миокарда; ключевую роль в кардиопротекторном эффекте эмульсии играют перфторуглероды, которые обуславливают ее газотранспортную функцию; перфторуглеродная эмульсия способна повышать резистентность миокарда к ишемии при ее предварительном введении независимо от своих реологических и газотранспортных свойств [3].

Установлено, что проксанолы, входящие в состав перфторорганических соединений, обладают свойствами обратимо угнетать ток ионов Ca^{2+} , т.е., выступая в роли его антагонистов. Они тем самым уменьшают деструктивное действие фосфолипазы А₂ на миокард [1], повышая резистентность к повреждению, а также снижают потребность миокарда в кислороде, препятствуя возникновению аритмий. Кальциевые каналы клеток миокарда, как известно, занимают ключевую позицию в электромеханическом сопряжении миокарда и гладких мышц сосудов. Необратимое повреждение кальциевого гомеостаза рассматривается как существенное патогенетическое звено в ишемическом и реперфузионном повреждении сердца [1].

Таким образом, с целью предупреждения постишемического оглушения миокарда при ТЛТ теоретически обосновано профилактическое применение эмульсии перфторуглеродов, способной защищать миокард от РПС и, тем самым, улучшать его функцию в восстановительном периоде.

Учитывая отсутствие данных о применении Перфторана одновременно с проведением системного тромболитизиса для профилактики реперфузионных нарушений ритма, оценка данной терапевтической комбинации является целесообразной.

Целью настоящего исследования являлась оценка частоты возникновения и клинического течения РПС при использовании в терапии Перфторана. Оценивались следующие показатели: наличие РПС, а также его наиболее частые проявления — нарушения сердечного ритма и рецидив болевого синдрома на фоне ТЛТ.

Материал и методы

Для решения поставленных задач под наблюдением находились 166 больных острым ИМ (ОИМ), госпитализированных в палату интенсивной терапии 1 кардиологического отделения ММУ «Медико-санитарной части Саратовского подшипникового завода» в течение первых 12 часов от начала заболевания.

В исследование были включены 66 женщин и 100 мужчин. Возраст больных составил 35–75 лет (средний возраст – $58,13 \pm 5,38$).

В клиническом исследовании участвовали больные первым Q-образующим острым ИМ (Q-ИМ). ИМ диагностировали на основании критериев ВОЗ.

В исследование не включали больных при наличии: неQ-ИМ, признаков альвеолярного отека легких и кардиогенного шока; противопоказаний для проведения ТЛТ [8]; центрального венозного давления >180 мм вод.ст.; отказа от проведения процедур, предусмотренных протоколом; тяжелого сопутствующего заболевания, заметно влияющего на показатели гемодинамики и функциональное состояние основных систем организма.

Рандомизация в группы исследования проводилась случайной выборкой больных методом «закрытых конвертов».

Все больные получали системную ТЛТ препаратом «Стрептокиназа» (АО «Белмедпрепараты») в первые 12 часов от начала клинических проявлений ОИМ. Всем пациентам в течение первых трех суток заболевания назначали оксигенотерапию увлажненным кислородом через носовые катетеры.

Больные были разделены на 2 группы: основную и контрольную.

Больным основной (I) группы ($n=88$) наряду со стандартной терапией одновременно с началом ТЛТ вводили внутривенно (в/в) кровезаменитель с газотранспортной функцией – Перфторан. Схема введения Перфторана была следующей: после проведения биологической пробы и отсутствия аллергической реакции в/в капельно вводили 400 мл Перфторана в течение 12 часов, со скоростью 4–6 капель в минуту.

В контрольную (II) группу ($n=78$) были включены больные, которым одновременно с тромболизисом Перфторан не вводили.

По полу, возрасту, площади и локализации поражения миокарда больные контрольной группы не отличались от основной.

При ТЛТ проводили тщательное наблюдение за самочувствием и объективными данными больного.

Нарушения сердечного ритма диагностировали методом электрокардиографического (ЭКГ) мониторинга как при визуальном контроле в палате интенсивной терапии с записью выявленных изменений на регистраторе в течение минимум 3 суток, так и при плановых ежедневных осмотрах больного и регистрациях стандартной ЭКГ.

Учитывали рецидивы болевого синдрома.

Результаты

В ходе исследования оценивалось наличие или отсутствие клиники РПС, в первую очередь нарушений сердечного ритма. Наблюдались следующие нарушения ритма: желудочковая экстрасистолия (ЖЭ), синусовая тахикардия, синусовая брадикардия, фибрилляция желудочков (ФЖ).

В основной группе отмечено снижение числа рецидивов ангинозных приступов как проявлений РПС по сравнению с контрольной группой, что, по-видимому, связано с основной функцией Перфторана – способностью переносить кислород. В I группе повторное введение обезболивающих препаратов потребовалось у

2 больных (4,4%), в то время как во II группе – у 30 больных (25%) ($p<0,05$).

РПС имел место у 26 больных основной группы (56,5%) и у 100 больных – контрольной (83,3%) ($p=0,01$), т.е. у 126 больных (76%) из 166, включенных в исследование.

Наиболее часто РПС проявлялся в виде ЖЭ – всего у 94 больных, включенных в исследование (57%).

Введение в/в Перфторана одновременно с началом ТЛТ и продолжение его введения во время тромболизиса снижало частоту реперфузионных аритмий и их тяжесть в I группе на 26,8% ($p=0,01$): не было ни одного эпизода ФЖ в отличие от II группы – 18 случаев (15%) ($p<0,005$). Наиболее частым видом реперфузионных аритмий оставалась ЖЭ, частота которой также эффективно снижалась при применении Перфторана.

При оценке частоты развития нарушений ритма как проявлений РПС обнаружены следующие закономерности: РПС проявился в виде ЖЭ у 18 (39,1%) больных I группы и у 76 (63,3%) II ($p<0,05$); синусовой тахикардии у 16 (34,7%) больных I группы и 26 (21,7%) II ($p>0,05$); синусовой брадикардии у 2 (4,4%) больных I группы и 26 (21,7%) II ($p<0,005$); ФЖ в основной группе отсутствовала, в группе контроля зафиксировано 18 (15%) случаев ($p<0,005$).

Таким образом, у подавляющего большинства больных был отмечен профилактический антиаритмический эффект Перфторана. Препарат существенно уменьшал количество сердечных аритмий, возникающих в период реперфузии у больных ОИМ. Отсутствие достоверных различий по частоте развития синусовой тахикардии, возможно, связано с малым числом наблюдений. С практической точки зрения важно отметить, что Перфторан, при введении его одновременно с ТЛТ, предупреждал возникновение опасных для жизни аритмий, таких как ФЖ. Другие нарушения сердечного ритма и проводимости реперфузионного характера, которые представляют меньшую опасность для жизни больных, например синусовая брадикардия, также подавлялись введением Перфторана.

Обсуждение

Наблюдение за пациентами, получавшими системную ТЛТ, лишнее подтвердило большую частоту развития РПС у больных ОИМ, в настоящем исследовании – в 76% случаев

у больных развился РПС в виде различных нарушений сердечного ритма – ЖЭ, синусовая брадикардия, синусовая тахикардия, ФЖ. Впервые показано, что на фоне применения Перфторана достоверно отмечается снижение частоты развития РПС на 26,8% ($p=0,010$), а также отдельных его проявлений – ЖЭ на 24,2% ($p<0,04$), синусовой брадикардии на 17,3% ($p<0,005$). ФЖ в основной группе отмечено не было, в отличие от контрольной, где она наблюдалась в 15% случаев РПС ($p<0,005$). Полученные данные свидетельствуют о более благоприятном течении РПС у больных ОИМ при использовании Перфторана. По-видимому, снижение частоты возникновения ЖЭ приводит, как следствие к отсутствию ФЖ в основной группе, а, соответственно, должно снижать количество летальных исходов. Уменьшение числа рецидивов ангинозных приступов при лечении Перфтораном

одновременно с ТЛТ является благоприятным признаком, т.к. влияет на ограничение зоны некроза.

Все вышеизложенное позволяет рекомендовать больным острым Q-ИМ лечение Перфтораном одновременно с ТЛТ.

Выводы

РПС встречается с частотой $> 80\%$ среди больных острым Q-ИМ, на фоне проведения ТЛТ. Наиболее частыми проявлениями РПС являются нарушения сердечного ритма – ЖЭ и рецидивы болевого синдрома.

Использование в лечении острого Q-ИМ Перфторана наряду с ТЛТ достоверно снижало частоту развития всех проявлений РПС, в т.ч. привело к отсутствию ФЖ.

Назначение Перфторана показано при лечении острого Q-ИМ одновременно с ТЛТ.

Литература

1. Воробьев С.И. Уменьшение деструктивного действия фосфолипазы A2 эмульсией перфторуглеродов на модели изолированного сердца. Перфторуглеродные активные среды для медицины и биологии. Пушино «ОНТИ РАН» 1993; 186-9.
2. Голиков А.П., Руднев Д.В. Реперфузионный синдром при тромболитической терапии инфаркта миокарда. Кардиология 1989; 11: 66-70.
3. Ладиллов Ю.В. Изучение кардиопротекторных свойств эмульсии перфторуглеродов при острой ишемии миокарда. Автореф дисс канд биол наук. Москва 1991.
4. Максимов И.В. Диагностика, профилактика и лечение реперфузионного синдрома при остром инфаркте миокарда. Автореф дисс докт мед наук. Томск 2000.
5. Семиголовский Н.Ю., Оболенский С.В., Рыбкин М.П. и др. Сравнительная оценка эффективности 10 антигипоксических средств в остром периоде инфаркта миокарда. Международ мед обзоры 1994; 5: 334-8.
6. Симхович Б.З., Мерена Д.В., Хачи Х.Б. и др. Влияние нового структурного аналога гамма-бутиробетаина – 3=(2,2,2-триметилгидразоний) пропионата на содержание карнитина, карнитинзависимое окисление жирных кислот и некоторые показатели энергетического обмена в миокарде. Вop мед хим 1986; 4: 72-6.
7. Сыркин А.Л. Инфаркт миокарда. Москва «МИА» 1996.
8. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: executive summary: a report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines on the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). JACC 2004; 44: 671-719.
9. Datta S, Das D, Engelman R, et al. Enhanced myocardial protection by Nicotinic Acid, an antipolytic compound: mechanism of action. Basic Res Cardiol 1989; 84: 63-76.
10. Diaz R, Paolasso E, Piegas L, et al. Metabolic modulation of acute myocardial infarction: the ECLA Glucose Insulin Potassium Pilot Trial. Circulation 1998; 98: 2227-34.
11. The EMIP-FR GROUP. Effect of 48-h intravenous trimetazidine on short- and long-term outcomes of patients with acute myocardial infarction, with and without thrombolytic therapy. Eur Heart J 2000; 21: 1537-46.
12. Fath-Ordoubadi F, Beatt K. Glucose–Insulin–Potassium therapy for treatment of acute myocardial infarction: an overview of randomized placebo controlled trials. Circulation 1997; 96: 1152-6.
13. Steapool PW. The pharmacology of dichloroacetate. Metabolism 1989; 38: 1124-44.
14. Teo K, Yusuf S, Furberg D, et al. Effects of prophylactic antiarrhythmic drug therapy in acute myocardial infarction. JAMA 1993; 270: 1589-95.
15. Zehender M, Utzolino S, Furtwangler A, et al. Time course and interrelation of reperfusion-induced ST changes and ventricular arrhythmia's in acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1999; 68: 1138-42.

Поступила 30/03-2006