

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ МАГНИЯ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ НАРУШЕНИЙ РИТМА СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

Шилов А.М., Святлов И.С., Кравченко В.В., Мельник М.В., Санодзе И.Д.

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, Московский институт тонкой химической технологии им. М.В. Ломоносова

Резюме

В данной работе изучалась возможность применения сернокислой магнезии для профилактики нарушений ритма сердца у больных острым инфарктом миокарда, возникающих при развитии синдромов реперфузии и удлинения QT- интервала в остром периоде инфаркта миокарда. Было обследовано 110 больных в первые 6 часов развития ОИМ; из них 50 пациентов с удлиненным QT- интервалом и 60 - с различными режимами тромболитической терапии. У 40 больных тромболитическая терапия проводилась одновременно с введением сернокислой магнезии по описанной ниже методике. Больным ОИМ с удлиненным QT- интервалом производилось внутривенное капельное введение 20 мл 25% раствора сернокислой магнезии в 10 мл 5% раствора глюкозы в течение 30 минут с последующим суточным внутривенным введением сернокислой магнезии из расчета 0,5-0,6 г в час. Всем больным проводилось определение концентраций магния и кальция в плазме и эритроцитах методом атомно-абсорбционного анализа, суточное мониторирование ЭКГ, запись ЭКГ в 12-ти стандартных отведениях с оценкой длительности и дисперсии QT интервала. Было установлено, что у больных ОИМ в первые 6 часов его развития имеет место потеря как сывороточного, так и внутриклеточного магния, что приводит к удлинению QT интервала и развитию дисперсии QT интервала. Введение сернокислой магнезии способствовало нормализации длительности QT интервала к концу вторых суток лечения больных ОИМ и значительному уменьшению дисперсии QT интервала. Также было установлено, что проведение тромболитической терапии одновременно с введением сернокислой магнезии способствует снижению частоты развития синдрома реперфузии у больных ОИМ.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, удлинение QT интервала, дисперсия QT интервала, синдром реперфузии, тромболитическая терапия, гипомагниемия.

Современный мировой клинический опыт лечения острого инфаркта миокарда (ОИМ) свидетельствует о том, что среди больных, умерших в первый час от начала его развития, в 60% случаев причиной летального исхода являются аритмии. При изучении генеза аритмий, как основного фактора летальности при остром инфаркте миокарда, актуальными являются две основные проблемы: синдром удлинения QT интервала и синдром реперфузии (или синдром восстановленного кровотока).

Для синдрома удлинения QT интервала характерны пароксизмы желудочковой тахикардии с частотой сокращения от 200 до 250 в минуту, имеющие специфическую конфигурацию при регистрации стандартной ЭКГ в виде синусоидального изменения амплитуды и направления основного вектора комплекса QRS относительно базовой изолинии ЭКГ, получившее название «torsade de pointes» («пируэт»). Пароксизмы желудочковой тахикардии нередко заканчиваются фибрилляцией желудочков, являющейся причиной внезапной смерти [2, 4, 8].

Важное место в генезе фатальных аритмий занимает дисперсия QT интервала (DQT), отражающая электрическую гетерогенность желудочковой реполяризации. DQT- это разница между максимальным и минимальным значением QT интервала, измеренного в 12 стандартных отведениях ЭКГ: $DQT = QT_{max} - QT_{min}$ [5, 6, 10].

На основании показателей дисперсии QT интервала ряд авторов предлагают выделять группу пациентов с высокой степенью риска развития фибрилляции желудочков и вне-

запной смерти в остром периоде инфаркта миокарда [7, 9].

Для синдрома реперфузии характерны сложные, нередко фатальные нарушения ритма, распространение зоны ИМ в виде контрактурного некроза сердечной мышцы и нарастание признаков сердечной недостаточности в результате постишемического неуправляемого входа кальция в кардиомиоцит на фоне внутриклеточного дефицита магния.

Известно также, что нарушения электролитного баланса, в частности, дефицит магния, сочетающийся с дефицитом калия, как в сыворотке крови, так и внутри клетки, лежат в основе развития указанных синдромов.

Различные многоцентровые исследования документируют, что дефицит магния имеет место у 40% больных, находящихся в условиях общетерапевтических отделений, у 70% больных, находящихся на излечении в отделениях реанимации или блоков интенсивной терапии и у 90% больных в острой фазе инфаркта миокарда. Клиническая картина дефицита магния обусловлена сочетанием ее с гипокалиемией и относительной гиперкальциемией и сопровождается мышечным тремором, судорогами, депрессией, психозами, нистагмом, дисфагией, аритмиями и удлинением QT интервала на ЭКГ [1, 11].

Целью данного исследования явилось изучение влияния концентраций магния и кальция в сыворотке и внутри клетки на развитие синдрома удлиненного QT интервала, синдрома реперфузии в остром периоде инфаркта миокарда и возможности их коррекции препаратами магния (раствором сернокислой магнезии).

Материал и методы

Обследовано 110 больных ОИМ (время поступления в стационар - до 6 часов от начала болевого приступа); из них 50 больных с удлинённым QT интервалом (28 мужчин, 22 женщины, средний возраст - $56,3 \pm 6,3$ года) и 60 больных (все мужчины, средний возраст - $53,4 \pm 5,3$ года) с различными режимами тромболизиса с помощью урокиназы (пурацин, Италия); у 40 больных тромболизис урокиназой проводился одновременно с введением сернокислой магнезии по описанной ниже методике. Было изучено также 100 историй болезней больных, умерших в остром периоде инфаркта миокарда, у которых не было признаков сердечной недостаточности или кардиогенного шока (внезапная смерть).

Всем больным проводилось определение концентраций магния и кальция в плазме и эритроцитах методом атомно-абсорбционного анализа, суточное мониторирование ЭКГ, запись ЭКГ в 12-ти стандартных отведениях с оценкой длительности и дисперсии QT интервала.

QT интервал является производной величиной от частоты сердечных сокращений и пола пациентов. Нормативный показатель Q-T интервала определялся формулой, предложенной Базеттом [3]:

$QT \cdot c = K \cdot \sqrt{R-R}$, где: R-R - время между соседними зубцами R на ЭКГ в сек, $K = 0,37$ для мужчин, $K = 0,40$ для женщин.

Для идентификации длительности QT интервала производилась запись внутрисердечной ЭКГ синхронно с записью ЭКГ в отведениях V1 и V2.

Исследования проводились дважды: до начала лечения и после внутривенного капельного введения 20 мл 25% раствора сернокислой магнезии в 100 мл 5% раствора глюкозы с добавлением 4 ЕД инсулина в течение 30 мин. В дальнейшем проводилось суточное внутривенное введение сернокислой магнезии из расчета 0,5-0,6 г магнезии в час, с динамической оценкой длительности QT интервала.

Результаты и обсуждение

При изучении 100 историй болезни умерших больных в 92 случаях было выявлено достоверное удлинение QT интервала. Экстрасистолия имела место в 68 случаях, желудочковая тахикардия - в 32 случаях, в 17 случаях зарегистрирована фибрилляция желудочков.

В результате проведенных исследований по содержанию Mg^{2+} и Ca^{2+} в эритроцитах и сыворотке крови у больных ОИМ (табл. 1), нами было установлено, что в 100% наблюдений у больных ОИМ, по сравнению с нормативными показателями, имела место гипомagneзиемия: так, в сыворотке уровень Mg^{2+} составил в среднем $0,455 \pm 0,023$ ммоль/л, что составило 55,5% от нормы ($0,82$ ммоль/л) при $p < 0,001$. Аналогичное снижение Mg^{2+} имело место и в эритроцитах в группе исследуемых больных ОИМ: $1,72 \pm 0,035$ ммоль/л, т.е. составило 74,8% от нормы ($2,3$ ммоль/л) при $p < 0,001$. В то же время, в эритроцитах имеет место увеличение концентрации Ca^{2+} : в среднем $1,81 \pm 0,041$ ммоль/л, что превышало норму на 39,2% ($1,3$ ммоль/л). После введения раствора сернокислой магнезии отмечено достоверное увеличение уровней Mg^{2+} в сыворотке и эритроцитах. В сыворотке уровень Mg^{2+} в группе больных ОИМ после лечения

Таблица 1

Динамика концентрации Ca^{2+} и Mg^{2+} в сыворотке и эритроцитах у больных ОИМ до и после в/в введения сернокислой магнезии в сравнении с нормативными показателями

Показатели	Норма	ОИМ			
		До лечения	После лечения	p	
Ca, ммоль/л	с	$2,43 \pm 0,091$	$1,01 \pm 0,032$	$1,143 \pm 0,045$	$< 0,05$
	э	$1,3 \pm 0,043$	$1,81 \pm 0,041$	$1,95 \pm 0,052$	$> 0,05$
Mg, ммоль/л	с	$0,82 \pm 0,09$	$0,455 \pm 0,023$	$0,876 \pm 0,02$	$< 0,001$
	э	$2,31 \pm 0,083$	$1,72 \pm 0,035$	$2,25 \pm 0,053$	$< 0,001$

Примечание: с - сыворотка, э - эритроциты

увеличился до $0,876 \pm 0,027$ ммоль/л (т.е., увеличился практически в 2 раза, $p < 0,001$). Увеличение концентрации Mg^{2+} в сыворотке после проведенного лечения повлекло за собой увеличение уровня Mg^{2+} в эритроцитах до $2,25 \pm 0,053$ ммоль/л (т.е., возрос на 30,8%, $p < 0,001$). С учетом механизма единообразия действия, можно с высокой достоверностью предположить аналогичную динамику изменений концентрации Mg^{2+} и Ca^{2+} в сердечной мышце у больных ОИМ. Таким образом, у больных ОИМ в первые часы развития имеет место выраженная сывороточная гипомagneзиемия и снижение вне- и внутриклеточной концентрации Mg^{2+} , сопровождающаяся сывороточным и внеклеточным снижением концентрации кальция и увеличением внутриклеточной концентрации Ca^{2+} .

При анализе динамики параметров ЭКГ (длительности и дисперсии QT интервала) нами было установлено (табл. 2), что в группе больных ОИМ в момент поступления отмечается значительное увеличение QT интервала по сравнению с расчетной величиной: $QT = 0,43 \pm 0,06$, ($QT_c = 0,32 \pm 0,04$ сек) Отмечается тесная отрицательная корреляционная связь между величиной Mg^{2+} в сыворотке и длительностью QT интервала: $r Mg\ c - QT = -0,81$ при $p < 0,001$. Аналогичная отрицательная корреляционная связь имеет место между концентрацией Mg^{2+} в эритроцитах и величиной QT интервала: $r Mg\ э - QT = -0,78$ ($p < 0,001$). Т.е., чем меньше экстрацеллюлярного Mg^{2+} , а, следовательно, и

Таблица 2

Динамика длительности QT интервала и дисперсии QT интервала, концентрации Mg^{2+} в эритроцитах и сыворотке в контрольной группе и у больных ОИМ до и после лечения сернокислой магнезией

	Контроль	ОИМ		
		До лечения	После лечения	
QT·c сек.	$0,33 \pm 0,035$	$0,32 \pm 0,04$	$0,34 \pm 0,06$	
QT сек.	$0,345 \pm 0,041$	$0,43 \pm 0,06^{***}$	$0,365 \pm 0,057^{***}$	
ΔQT сек.	$0,0158 \pm 0,0017$	$0,094 \pm 0,008^{***}$	$0,24 \pm 0,009^{***}$	
Mg, ммоль/л	с	$0,82 \pm 0,09$	$0,455 \pm 0,023^{***}$	$0,876 \pm 0,027^{***}$
	э	$2,3 \pm 0,083$	$1,72 \pm 0,035^{**}$	$2,25 \pm 0,053^{**}$

Примечание: *** - $p < 0,001$, ** - $p < 0,01$, * - $p < 0,05$

внутриклеточного, тем больше длительность QT интервала. После внутривенного введения сернокислой магнeзии зарегистрировано значительное уменьшение QT интервала в исследуемой группе по сравнению с исходной величиной: до лечения $QT=0,43\pm 0,06$ сек, после лечения $QT=0,365\pm 0,057$ сек ($p<0,001$), при $QT\cdot c=0,34\pm 0,06$ сек.

Последующий анализ ЭКГ в течение 2-х суток лечения ОИМ внутривенным введением сернокислой магнeзии из расчета 0,5-0,6 г/час указывает на дальнейшее уменьшение длительности QT интервала до нормативных показателей: $QT = 0,351\pm 0,08$ сек ($QTc = 0,344\pm 0,11$ сек), при $p<0,05$. Таким образом, удлинение QT интервала у больных ОИМ обусловлено снижением внеклеточного и внутриклеточного уровня Mg^{2+} , и повышение уровня Mg^{2+} в сыворотке и внутри клетки ведет к укорочению QT интервала.

В исследуемой группе больных ОИМ до лечения дисперсия QT интервала составила $0,094 \pm 0,008$ сек и превышала контрольную величину ($0,0158\pm 0,0017$ сек) на 494,4% ($p<0,001$). При сопоставлении DQT интервала с уровнями магния в сыворотке крови и эритроцитах получена высокая отрицательная корреляционная связь: $r Mg \text{ э} - DQT = -0,84$, $r Mg \text{ с} - DQT = -0,86$ при $p<0,001$. После инфузии раствора сернокислой магнeзии отмечено значительное уменьшение дисперсии QT интервала до $0,024\pm 0,009$ сек, т.е. на 74,5% ($p<0,001$). Анализ дисперсии QT интервала в последующие два дня развития ОИМ на фоне лечения сернокислой магнeзией указывает на дальнейшее ее уменьшение: до $0,018\pm 0,007$ сек ($p<0,001$), при этом достигнутая величина дисперсии QT интервала статистически не отличается от аналогичной величины у здоровых пациентов, вошедших в контрольную группу ($0,0158\pm 0,0017$ сек, при $p<0,05$).

При обследовании 50 больных ОИМ с удлиненным QT интервалом в первые сутки заболевания (табл. 3) в 56 % наблюдений (28 пациентов) исходно были нарушения ритма сердечной деятельности в виде политопных экстрасистол и пробежек возвратной желудочковой тахикардии. Как видно из данных, представленных в таблице, у всех больных имела место более выраженная степень дефицита маг-

ния и более высокие значения длительности QT интервала и его дисперсии. После введения сернокислой магнeзии отмечено снижение частоты случаев нарушений ритма сердечной деятельности среди больных ОИМ до 24% (12 наблюдений), т.е. практически вдвое. Подобное уменьшение случаев нарушений ритма сердечной деятельности свидетельствует об антиаритмическом эффекте внутривенного введения сернокислой магнeзии. При корреляционном анализе получена высокая отрицательная корреляционная связь между частотой нарушения ритма сердечной деятельности и интрацеллюлярной и внеклеточной концентрацией Mg^{2+} : $r = 0,87$ и $r = 0,91$, соответственно, при $p<0,001$.

Аналогичные результаты получены при изучении возможности профилактики синдрома реперфузии в программе лечения ОИМ тромболитиками (урокиназа) с одновременным введением сернокислой магнeзии по вышеуказанной методике. Так, в контрольной группе (20 пациентов) проведение тромболитика без введения магнeзии нарушения ритма сердечной деятельности, как проявление реперфузии, имели место в 35% наблюдений, в группе больных, у которых тромболитик проводился с одновременным введением магнeзии, после тромболитика только в 15% наблюдений имели место нарушения ритма, потребовавшие введения лидокаина. При сопоставлении изучаемых групп по частоте развития синдрома реперфузии отмечено шестикратное снижение частоты развития указанного синдрома при проведении тромболитика с одновременным введением сернокислой магнeзии по сравнению с контрольной группой. В исследуемой группе частота развития синдрома реперфузии составила 5%; в контрольной группе – 31,25%.

Магний - природный и физиологический антагонист кальция, в количественном отношении является вторым внутриклеточным и четвертым катионом целостного организма. Распределение магния в организме следующее: 60% находится в костной ткани, 20% - в сердечно-сосудистой системе и 20% - в головном мозге. Тот факт, что 1/5 всего магния, содержащегося в организме человека, сосредоточено в сердечно-сосудистой системе, свидетельствует о чрезвычайной значимости этого катиона для сердечной деятельности. Ведущая роль магния подтверждается его кофакторным участием в работе более, чем 300 ферментных реакций, обеспечивающих энергетические и другие потребности клетки [11].

Наши исследования свидетельствуют о том, что дефицит как сывороточного, так и внутриклеточного магния лежит в основе удлинения QT интервала у больных острым инфарктом миокарда. Внутривенное введение сернокислой магнeзии является эффективным терапевтическим средством в нормализации QT интервала у больных острым инфарктом миокарда и профилактике развития аритмий. Необходимо отметить также возможность профилактики синдрома реперфузии внутривенным введением сернокислой магнeзии в программе лечения острого инфаркта миокарда тромболитиками.

Выводы

1. У больных ОИМ практически в 100% случаев имеет место внутриклеточный и сывороточный дефицит маг-

Таблица 3

Длительность, дисперсия QT интервала, концентрация Mg^{2+} в сыворотке и эритроцитах в зависимости от наличия нарушения ритма сердечной деятельности у больных ОИМ

Показатели	Без нарушений ритма	Экстрасистолия	p
Количество пациентов	22 (44%)	28 (56%)	
QT·с, сек	$0,31 \pm 0,05$	$0,334 \pm 0,06$	$<0,01$
QT, сек	$0,394 \pm 0,009$	$0,445 \pm 0,07$	$<0,01$
DQT, сек	$0,078 \pm 0,007$	$0,11 \pm 0,008$	$<0,001$
Mg^{2+} в эритроцитах (ммоль/л)	$1,73 \pm 0,04$	$1,706 \pm 0,09$	$>0,05$
Mg^{2+} в сыворотке (ммоль/л)	$0,461 \pm 0,03$	$0,451 \pm 0,03$	$>0,05$

- ния, выражающийся удлинением QT интервала на ЭКГ.
2. Дисперсия QT интервала является чувствительным предиктором фатальных аритмий.
 3. У 1/3 больных ОИМ на фоне тромболитической терапии имеет место развитие синдрома реперфузии: нарушения ритма сердечной деятельности, распространение

зоны поражения миокарда, нарастание сердечной недостаточности.

4. Внутривенное введение сернокислой магнезии из расчета 0,5-0,6 г в час в течение первых суток развития ОИМ является эффективным методом профилактики синдромов удлинения QT интервала и реперфузии.

Литература

1. Верткин А.Л., Городецкий В.В. Применение магния в кардиологии. Кардиология 1997;11: 96-9.
2. Дошицин В.Л., Сигал Е.С., Седов В.В. Удлинение интервала QT ЭКГ: классификация, клиническое значение. Кардиология 1981; 10: 22-8.
3. Bazett HC. An analysis of the time-relations of electrocardiograms. Heart 1920; 7: 353-67.
4. Elming H, Holm E, Jun L et al. The prognostic value of the QT interval and QT interval dispersion in all-cause and cardiac mortality and morbidity in a population of Danish citizens. Eur. Heart J. 1998; 19: 1391-400.
5. Higham PD, Hilton CJ, Aitcheson JD, Furniss SS, Bourke JP, Campbell R. Does QT dispersion reflect dispersion of ventricular recovery? Circulation 1992; 86 (Suppl.I):392.
6. Higham PD, Furniss SS, Campbell RWF. QT dispersion and components of the QT interval in ischaemia and infarction. Br.Heart J. 1995;73:32-6.
7. Perkiomaki JS, Koistinen JM, Yli-mayry S, Huikuri HV. Dispersion of the QT interval in patients with and without susceptibility to ventricular tachyarrhythmias after previous myocardial infarction. J. Am. Coll. Cardiol. 1995; 26: 174-9.
8. Schwartz PJ, Wolf S. QT interval prolongation as predictor of sudden death in patients with myocardial infarction. Circulation, 1978;57:1074-7.
9. Sporton SC, Taggart P, Sutton PM, Walker JM, Hardman SM. Acute ischaemia: a dynamic influence on QT dispersion. Lancet 1997; 349: 306-9.
10. Statters DB, Malik M, Ward D, Camm AJ. QT dispersion: problems of methodology and clinical significance. J. Cardiovasc. Electrophysiol., 1994; 5: 672-85.
11. Theophanides G., Anastassopoulou J (ed). Magnesium: current status and new developments. Kluwer Academic Publishers, 1997.

Abstract

We have investigated the room for magnesium sulfate in preventing arrhythmias in patients with acute myocardial infarction occurring with reperfusion and QT prolongation. We have studied 110 patients in the first 6 hours of AMI, including 50 with QT prolongation and 60 with various regimens of thrombolysis with urokinase. 40 patients received thrombolysis along with magnesium infusion (scheme see infra). Patients with AMI and prolonged QT were infused 20 mL 25% magnesium sulfate in 10 mL 5% glucose for 30 minutes with subsequent intravenous magnesium sulfate 0.5-0.6 g per hour. In all patients plasma and RBC Mg and Ca concentrations were assessed with atomic absorption assay, daily ECG monitoring and 12-lead standard ECG with the analysis of QT duration and dispersion. We have found that patients with AMI in the first 6 hours exhibit a depletion of both serum and intracellular Mg with leads to QT prolongation and dispersion. Magnesium sulfate given intravenously helped reverse QT prolongation by the end of the 2nd day and decrease dispersion significantly. We have also found magnesium sulfate with thrombolysis to decrease the incidence of reperfusion syndrome.

Keywords: myocardial infarction, prolonged QT, QT dispersion, reperfusion syndrome, thrombolysis, hypomagnesemia.

Поступила 22/11-2001

* * *