

ОСОБЕННОСТИ ВНУТРИСЕРДЕЧНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ И ПРОЦЕССОВ РЕПЕРФУЗИИ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ПЕРФТОРАНА В КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА

Шувалов С.С., Ушаков В. Ю.

Саратовский государственный медицинский университет, кафедра терапии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов

Несмотря на достигнутые успехи в области лечения инфаркта миокарда, остается нерешенной проблема защиты миокарда от реперфузионного повреждения, развивающегося вследствие открытия коронарной артерии при тромболитической терапии. В связи с этим, целью данного исследования явилась оценка эффективности комплексного лечения острого Q-инфаркта миокарда с использованием антиагрегантов перфторан на основании показателей внутрисердечной гемодинамики, функционального состояния больных и процессов реперфузии.

Проведено обследование и лечение 166 больных инфарктом миокарда. Всем больным проводился системный тромболизис, 88 больным дополнительно назначался перфторан. Проба с дозированной физической нагрузкой проводилась на велоэргометре с записью ЭКГ на 21-22-е сутки от развития заболевания; Для изучения внутрисердечной гемодинамики использовали доплерэхокардиографию, Исследование проводили в течение первых суток от начала заболевания, на 3-й день и затем на 21-е сутки инфаркта миокарда. С целью изучения влияния комбинированной терапии с перфтораном на процессы реперфузии миокарда выполнялась перфузионная эмиссионная компьютерная томография миокарда в сочетании с компьютерной томографической вентрикулографией с использованием технетрила.

Под влиянием комбинированной терапии острого Q-инфаркта миокарда в сочетании с перфтораном отмечаются положительные сдвиги показателей внутрисердечной гемодинамики; улучшается перфузия миокарда, что подтверждается результатами сцинтиграфии миокарда с технетрилом. Кроме того, отмечается улучшение показателей диастолической функции левого желудочка. У больных острым Q-инфарктом миокарда, получавшим комплексное лечение с перфтораном, повышается толерантность к физической нагрузке и работоспособность при выполнении велоэргометрической пробы.

Инфаркт миокарда (ИМ) — острое, тяжелое заболевание сердечно-сосудистой системы, характеризующееся развитием очага ишемического некроза части сердечной мышцы вследствие резкого несоответствия между потребностью миокарда в кислороде и возможностями его доставки по коронарным артериям, проявляющееся высокой летальностью и инвалидизацией населения трудоспособного возраста. Ле-

тальность от ИМ, вне зависимости от своевременности лечения, остается высокой [4].

В настоящее время общепринятой концепцией лечения больных ИМ является как можно более раннее восстановление и поддержание проходимости инфаркт-обуславливающей артерии, ограничение размера некроза, сохранения сократительной способности миокарда и повышение выживаемости больных. Основными звеньями патогенеза ИМ на настоящий момент считаются: коронарный атеросклероз, тромбоз и спазм коронарных артерий [4].

Однако, ставшая уже традиционной в лечении ИМ тромболитическая терапия, нередко ведет к развитию реперфузионного синдрома, проявляющегося в появлении сложных нарушений ритма сердечной деятельности, нарастании сердечной недостаточности, распространении зоны поражения в виде постишемического контрактурного некроза с развитием внезапной смерти [12].

Исходя из современных представлений о механизмах реперфузии, были проведены многочисленные исследования разных групп препаратов. Клинические исследования по профилактике реперфузионного повреждения (РП) при тромболитической терапии (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 РП использовались различные методы: увеличение снабжения сердца глюкозой (глюкозо-инсулино-калиевая смесь) [6, 7], уменьшение потребления свободных жирных кислот сердцем (никотиновая кислота, β -адреноблокаторы [10]), стимуляция окисления глюкозы (дихлорацетат), уменьшение окисления свободных жирных кислот (триметазидин [11], фосфокреатинин, эмоксипин, мексидол, аминазин, френолон [2], трифтазин), средства, обладающие способностью оказывать положительное влияние на процессы тканевого метаболизма в поврежденной центральной нервной системе, повышая устойчивость к воздействию неблагоприятных факторов различного генеза (парацетам, оксиацетам, эльрацетам, эпипарацетам, меклофенаксат [3], милдронат).

В экспериментальном исследовании на животных, проведенном Ю.В.Ладиловым, было показано, что применение перфторана (субмикронной эмуль-

сии на основе перфторорганических соединений с функцией переноса кислорода и углекислого газа) оказывает выраженный защитный эффект на ишемизированный миокард: снижались ишемические и устранялись реперфузионные повреждения миокарда. Кардиопротекторное действие эмульсии перфторана автор связывает 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.

Установлено, что проксанолы, входящие в состав перфторорганических соединений, обладают свойствами обратимо угнетать ток ионов кальция, то есть, выступая в роли его антагонистов, они, тем самым, уменьшают деструктивное действие фосфолипазы A2 на миокард [1], повышая резистентность к повреждению, а также уменьшают потребность миокарда в кислороде, препятствуя возникновению аритмий. Кальциевые каналы сердечных клеток, 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].

Увеличение проницаемости клеточных мембран при ишемии — один из решающих факторов, усугубляющий повреждение клеток. Введение перфторана сопровождается временным накоплением минимальных его количеств в саркоплазматических мембранах кардиомиоцитов, модифицируя клеточные мембраны, и, тем самым, вызывает уменьшение ишемического и реперфузионного повреждения миокарда, что обусловлено как непосредственным влиянием перфторана на фосфолипидный матрикс, так и взаимодействием его с гидрофобными участками мембранных белков. Это может оказывать влияние на восстановление исходного структурно-функционального гомеостаза в поврежденной от ишемии, но еще жизнеспособной клетке.

В ряде экспериментальных исследований показано, что инфузия перфторана на фоне острой ишемии миокарда уменьшает смещение сегмента ST, улучшает показатели системной и регионарной (в зоне ишемии) гемодинамики, восстанавливает транспорт газов и кислотно-основное состояние артериальной и венозной крови [9].

Таким образом, с целью предупреждения пости-

шемического оглушения миокарда при ТЛТ теоретически обосновано профилактическое применение эмульсии перфторуглеродов, способной защищать миокард от РП и, тем самым, улучшать его функцию в восстановительном периоде.

Учитывая отсутствие данных о применении перфторана одновременно с проведением системного тромболизиса, оценка данной терапевтической комбинации является интересной.

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности комплексного лечения острого Q-инфаркта миокарда с использованием антигипоксанта перфторан на основании показателей внутрисердечной гемодинамики, функционального состояния больных и процессов реперфузии.

Материал и методы

В исследование включено 166 больных (100%), госпитализированных в палату интенсивной терапии 1 кардиологического отделения ММУ «Медико-санитарная часть Саратовского подшипникового завода», с диагнозом острого Q-инфаркта миокарда. Диагноз ОИМ был верифицирован на основании клинических данных, подтвержденных повышением уровня кардиоспецифичных ферментов (КФК-МВ) и соответствующими изменениями электрокардиограммы в динамике. В исследование включались больные, поступившие в стационар не позднее 9 часов от начала заболевания. Время от начала болевого приступа до поступления больных в стационар составило, в среднем, $3,1 \pm 2,0$ часа. Все больные перенесли инфаркт миокарда впервые.

Возраст больных варьировал в пределах от 36 до 75 лет и, в среднем, составил $58,13 \pm 5,38$ лет.

В исследование не включались больные при наличии: не-Q ИМ, признаков альвеолярного отека легких и кардиогенного шока; противопоказаний для проведения ТЛТ [10]; центрального венозного давления выше 180 мм водного столба; 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».

Всем больным проводилась тромболитическая терапия препаратом стрептокиназа (АО «Белмедпрепараты», Белоруссия) внутривенно капельно, суммарно в дозе 1 500 000 МЕ (на 200 мл 0,9% раствора натрия хлорида) дозатором в течение 60 минут. С целью снижения сенсibilизации к чужеродному белку вводили 60 мг преднизолона.

В зависимости от особенностей терапии больные ИМ были разделены на 2 группы: 1 группу — основную — составили 88 больных Q-инфарктом миокарда,

Таблица 1

Показатели внутрисердечной гемодинамики у больных ОИМ после введения стрептокиназы и перфторана

Показатели	День исследования	Основная группа (n=88)	Контрольная группа (n=78)
КДО, мл	1	137±7,9 **	158±9,8
	3	139±6,7 **	163±8,6
	21	143±7,1 *	168±9,2
КСО, мл	1	49,1±3,8 *	64,3±4,5
	3	47,3±2,5 *	65,1±3,2
	21	50,4±2,8 *	64,7±2,8
ФВ, %	1	53,0±2,3 **	45,7±0,4
	3	52,3±0,5 **	43,5±0,6
	21	54,2±1,3 **	44,9±0,3
VE/VA	1	1,1±0,04 *	0,89±0,04
	3	1,3±0,06 *	0,82±0,05
	21	1,2±0,06 *	0,85±0,04

Примечание: достоверность различий с контрольной группой * – $p<0,05$, ** – $p<0,01$.

которым одновременно с началом тромболитической терапии начинали введение перфторана. Во 2-ю группу – группу контроля – вошли 78 больных Q-инфарктом миокарда, которым одновременно с тромболитическим перфторан не вводился.

По составу обследованных групп, тяжести инфаркта миокарда, наличию осложнений, сопутствующей патологии, полу и возрасту группы были сопоставимы.

Внутривенное введение перфторана осуществлялось через отдельную систему для инфузий. Перед вливанием проводили биологическую пробу. При отсутствии реакции продолжали введение препарата. Следует отметить, что аллергических реакций на введение препарата перфторан ни у одного из включенных в исследование больных отмечено не было. После проведения биологической пробы проводилось внутривенное капельное введение 400 мл перфторана в течение 12 часов, с начальной скоростью 4-6 капель в минуту. Одновременно с введением перфторана и, как минимум, до конца 3-х суток после начала лечения больной дышал смесью, обогащенной кислородом.

Электрокардиография. Исследования ЭКГ по стандартной методике (12 отведений), в состоянии

покоя проводили при поступлении, по окончании тромболитической терапии, через 12 часов и затем ежедневно. Положительную динамику сегмента ST (снижение сегмента ST более чем в 2 раза от исходного) в течение 3 часов от начала тромболитической терапии расценивали как косвенный неинвазивный маркер восстановления коронарного кровотока – реперфузии.

Проба с дозированной физической нагрузкой проводилась на велоэргометре с записью ЭКГ на 21-22-е сутки от развития заболевания, с контролем динамики показателей на 60-е сутки. Пробу начинали с величины нагрузки 25 Вт. Проба проводилась непрерывно с возрастающей нагрузкой, длительность нагрузки на каждой ступени – 3 минуты. Критерии прекращения и оценки результатов пробы соответствовали общепринятым [8]. Результаты пробы считали положительными, если в любом отведении фиксировалось горизонтальное или косонисходящее снижение сегмента ST на 1 мм и/или приступ стенокардии. Оценивали следующие показатели: достигнутая пороговая мощность нагрузки (Вт), двойное произведение (ДП) в относительных единицах, объем выполненной работы, индекс экономичности (ИЭ) (%).

Таблица 2

Основные показатели велоэргометрической пробы у больных ОИМ в исследуемых группах

	Сроки наблюдения	Основная группа	Контрольная группа
Пороговая мощность (Вт)	21 сутки	67,4±3,5	48,2±5,7
	60 сутки	78,2±3,7 *	47,3±5,1
Двойное произведение (у.е.)	21 сутки	182,2±5,9 *	143,1±15,2
	60 сутки	209,3±6,1 *	150,3±6,8
Объем выполненной нагрузки (кГм)	21 сутки	2278,4±198,1	1498,8±257,3
	60 сутки	3102,1±201,3 **	1179,2±159,8
Индекс экономичности (%)	21 сутки	4,1±0,3	3,8±0,3
	60 сутки	3,7±0,4 *	6,1±0,4

Примечание: достоверность различий с контрольной группой * – $p<0,05$, ** – $p<0,005$.

Для изучения внутрисердечной гемодинамики использовали доплерэхокардиографию (ДопЭхоКГ), с подсчетом показателей конечных систолического и диастолического объемов (КСО и КДО, соответственно), фракции выброса (ФВ), скоростей трансмитрального кровотока (V_e , V_a) и их отношения (V_e/V_a). Исследование проводили в течение первых суток от начала заболевания, на 3-й день и, затем на 21-е сутки инфаркта миокарда.

С целью изучения влияния комбинированной терапии с перфтораном на процессы реперфузии миокарда выполнялась перфузионная эмиссионная компьютерная томография миокарда в сочетании с компьютерной томографической вентрикулографией с использованием технетрила.

Результаты

1. Влияние комплексного лечения ИМ с использованием перфторана на параметры внутрисердечной гемодинамики.

У больных, которые получали внутривенные инфузии перфторана, уже к концу 1-х суток заболевания отмечалась динамика снижения КДО и КСО, то есть снижение объема, а, значит, и нагрузки на стенку миокарда. По сравнению с группой больных, получавших традиционную терапию, в группе, получавших терапию с применением перфторана, отмечалось улучшение диастолической функции сердца: $V_e/V_a = 1,1 \pm 0,04$ ($p < 0,05$), что является показателем ограничения зоны некроза.

Аналогичная динамика после перфторана отмечалась к концу 1 суток и в показателях систолической функции сердца: ФВ — $53,0 \pm 2,3$ ($p < 0,01$) (табл. 1).

Из табл. 1 видно, что тенденция, отмечавшаяся в течение 1 суток, сохраняется и в дальнейшем — у больных основной группы отмечена динамика снижения КДО и КСО, то есть снижение нагрузки на стенку миокарда. В течение 21 суток от начала заболевания продолжает сохраняться на практически нормальном уровне диастолическая функция сердца (V_e/V_a).

2. Влияние комплексного лечения ИМ с использованием перфторана на некоторые показатели велоэргометрической пробы у больных острым инфарктом миокарда.

С целью изучения влияния комплексного лечения ИМ с использованием перфторана на функциональное состояние больных инфарктом миокарда была проведена велоэргометрическая проба (ВЭП) у 60 больных: 34 (56,7%) больных основной группы, 26 (43,3%) — контрольной группы. ВЭП проводилась на 21–22 сутки от начала заболевания и повторно — на 60-е сутки от начала инфаркта.

Причины прекращения пробы с физической нагрузкой в обеих обследуемых группах были сопоставимы, однако работоспособность и толерантность к фи-

зической нагрузке у больных ИМ основной группы при выписке были значительно выше, чем в группе контроля (табл. 2). У больных основной группы отмечался статистически достоверный прирост основных показателей ВЭП при повторном ее проведении на 60-е сутки заболевания. Величина «двойного произведения» на 60-е сутки заболевания по сравнению с 21-ми сутками составила 114,8%, а объем выполненной работы — 136,2%, в то время как в контрольной группе «двойное произведение» выросло на 105,0%, а работоспособность составила 78,6% от исходного уровня.

3. Влияние комплексного лечения ИМ с использованием перфторана на процессы реперфузии миокарда

Перфузионная эмиссионная компьютерная томография миокарда в сочетании с компьютерной томографической вентрикулографией с использованием технетрила выполнялась в подостром периоде заболевания после 20-го дня — в основном, на 20–22 день заболевания, у 31 человека. Из них 17 человек (55%) — больные основной группы, 14 человек (45%) — контрольной.

При посегментном анализе процент снижения перфузии по регионам колебался от 78% до 11%.

При анализе сцинтиграфической картины в процессе лечения выявлено, что в группе больных, получавших комплексную терапию с перфтораном, процент реперфузии был достоверно выше: 30% — в контрольной и 66% — в основной группе.

Таким образом, в результате проведенного исследования получены новые данные о влиянии перфторана на течение острого инфаркта миокарда при проведении тромболитической терапии. Перфторан в сочетании с тромболизом улучшает течение ИБС после выписки из стационара — снижается смертность в течение года, у больных реже наблюдается обострение ИБС в виде повторных инфарктов миокарда и нестабильной стенокардии. Изучение сравнительной эффективности традиционной терапии ОИМ и ее комбинации с перфтораном позволяет рекомендовать включение препарата в комплексную терапию больных ОИМ.

Выводы

1. Под влиянием комплексной терапии ОИМ в сочетании с перфтораном отмечаются положительные сдвиги показателей внутрисердечной гемодинамики. Так, отмечается достоверное увеличение фракции выброса уже к концу 1-х суток, по сравнению с контрольной группой, сохраняющееся до момента выписки. Кроме того, отмечается улучшение показателей диастолической функции левого желудочка.

2. У больных ОИМ, получавшим комплексное лечение с перфтораном, повышается толерантность к физической нагрузке и работоспособность при выполнении велоэргометрической пробы. В основной группе

величина достигнутой пороговой мощности на 60-е сутки, величина «двойного произведения» на 21-е и 60-е сутки, объем выполненной нагрузки на 60-е сутки были достоверно больше, чем в контрольной группе.

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: 186-189.
2. Максимов И.В. Диагностика, профилактика и лечение реперфузионного синдрома при остром инфаркте миокарда. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Томск. 2000.
3. Семиголовский Н.Ю., Оболенский С.В., Рыбкин М.П. и др. Сравнительная оценка эффективности 10 антигипоксических средств в остром периоде инфаркта миокарда// Международн. мед. обз. 1994; 5: 334-338.
4. Сыркин А.Л., Инфаркт миокарда. М.: «МИА», 1996.
5. 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)// J Am Coll Cardiol 2004; 44: 671-719.
6. Diaz R, Paolasso E, Piegas L et al. Metabolic modulation of acute myocardial infarction: the ECLA Glucose Insulin Potassium Pilot Trial//. Circulation 1998; 98: 2227-2234.
7. 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: 1152-1156.
8. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT. Et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing). 2002. American College of Cardiology Web site. Available at: www.acc.org/clinical/guidelines/exercise/dirIndex.htm.
9. Premaratne S., Harada R.N., Chun P. et al. Effects of perfluorocarbon exchange transfusion on reducing myocardial infarct size in a primate model of ischemia-reperfusion injury: a prospective, randomized study// Surgery 1995; 117(6): 670-676.
10. Teo K, Yusuf S, Furberg D et al. Effects of prophylactic antiarrhythmic drug therapy in acute myocardial infarction// JAMA 1993; 270: 1589-1595.
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: 1537-1546.
12. 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: 1138-1142.

3. Под влиянием комплексной терапии ОИМ в сочетании с перфтораном улучшается перфузия миокарда, что подтверждается результатами сцинтиграфии миокарда с технетрилом.

Поступила