

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ПОВЫШЕНИЕ РИСКА СТИМУЛЯЦИИ ТРОМБОЦИТЗАВИСИМОГО ТРОМБОЗА НИЗКИМ УРОВНЕМ МАГНИЯ В ПЛАЗМЕ КРОВИ ПРИ ОСТРОМ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА

Андриадзе Н. А., Кобалава М. А.

НИИ клинической и экспериментальной кардиологии им. М.Д.Цинадзгвришвили, Тбилиси

Резюме

Рандомизированное пилотное исследование проведено у больных ИБС (ФВ в пределах 40%, наличием диастолической дисфункции) с впервые возникшим передне-перегородочным инфарктом миокарда (ИМ), осложненным острой сердечной недостаточностью II-III ФК по Killip, артериальной гипертензией II-III ст., содержанием магния в тромбоцитах менее 1,2 мкМ/мг белка. Показано, что дефицит магния в плазме крови, даже при отсутствии выраженной магниемии в сыворотке, ведет к нарушению выброса эндотелием сосудов активатора плазминогена и вторично лежит в основе снижения фибринолитической активности крови и повышения выброса тромбоцитами маркера воспаления и сильного вазоконстриктора — серотонина. Между содержанием магния в плазме крови и уровнем фибриногена отмечается прямая корреляционная взаимосвязь ($[Mg] = 0,37[\text{фибриноген}] + 0,38; r = 0,67, p < 0,02$). Полученные результаты позволяют сделать вывод, что сочетание выраженной артериальной гипертензии и дефицит магния вносит существенный вклад в нарушение тромбоцитарного гомеостаза и резистентность высокого уровня фибриногена к проводимой стандартной терапии ИМ.

Ключевые слова: тромбоциты, активатор плазминогена, магний, острый инфаркт миокарда, артериальная гипертензия.

Острая ишемия миокарда, вызванная тромбозом коронарной артерии, ведет к постепенному некрозу кардиомиоцитов. Функционально, магний используется в качестве сердечно-сосудистого средства, как антагонист кальция и средство с антиадренергическими свойствами [10]. Поскольку прямой или непрямой эффект внутривенной инфузии препаратов магния ведет к дилатации сосудов, проявлению антиаритмического эффекта, возможно развитие относительной депрессии миокарда. Более того, показано существование взаимосвязи между концентрацией магния в сыворотке/плазме и состоянием сердечно-сосудистой системы, которая отмечается и при относительно стабильном состоянии больных с ИБС и артериальной гипертензией [7, 11]. Однако, несмотря на то, что снижение содержания магния характерно для больных острым инфарктом миокарда, роль магния в качестве регуляции тромбоза [8] и вопрос о том, медируется ли сердечно-сосудистое действие магния внутриклеточным или внеклеточным уровнем магния, или значение имеют оба показателя, остается неизвестным. В связи с этим, в настоящей работе исследуется взаимосвязь между резистентностью системы гемостаза к проводимой терапии ОИМ и уровнем магния в тромбоцитах и сыворотке.

Материал и методы

Критериями включения больных в проведенное исследование были: возраст больных ИБС более 25

лет, впервые возникший передне-перегородочный инфаркт миокарда, диагностированный на основании клинко-функциональных критериев, рекомендованных Американской Ассоциацией сердца (1999) (с элевацией ST-сегмента более 1 мм в двух или более стандартных отведениях на ЭКГ или 2 мм и более в двух или более прекардиальных отведениях и время поступления в стационар до 6 часов от развития ангинозного приступа), наличие стабильной гемодинамики (ФВ в пределах 40%, диастолическая дисфункция, артериальная гипертензия II ст., осложнение ОИМ острой сердечной недостаточностью II-III ФК по Killip, содержание магния в тромбоцитах 1,2 мкМ/мг белка), согласие больного на включение в исследование. Критериями исключения были: артериальная гипотония (АДс менее 100 мм рт. ст.), АВ-блокада первой степени ($PQ > 0,24$ с) или более высоких градаций, хроническая почечная недостаточность, хронические острые заболевания легких, бронхиальная астма, тромбофлебит нижних конечностей, онкологические заболевания, а также респираторно-вирусная инфекция.

В соответствии с описанными критериями включения, в исследование вошли 56 больных (средний возраст — $65,6 \pm 5,6$ лет), которые были рандомизированы на две группы в случайном порядке. Больные контрольной и основной групп существенно не отличались по основным демографическим и анамнестическим данным, клинической картине, распространенности и

Таблица

Содержание магния и кальция в сыворотке и цельной крови
и показатели системы гемостаза при остром инфаркте миокарда

Показатель	Контрольная группа		Основная группа	
Тромбоциты, 10^9	198±23	187±12	202±11	189±9
Фибриноген, г/л	3,21±0,21	3,01±0,12	3,34±0,13	2,76±0,15
Фибринолитическая активность, мин	6,5±0,5	6,0±0,5	5,6±0,6	7,8±0,9
РФМК, мг%	5,2±0,2	4,0±0,4	5,9±0,2	4,0±0,9
ИТАП-1, нг/мл	53±7	48±6	57±8	29±7
АЧТВ, с	30±2	38,7±1,7	32±8	40±3
Са _{сыв} , ммоль/л	2,33±0,21	2,01±0,12	2,33±0,21	2,33±0,21
Магний _{тромбоциты} , ммоль/л	1,23±0,14	1,06±0,09	1,13±0,09	1,67±0,10
Магний _{сыв} , ммоль/л	0,8±0,1	0,67±0,09	0,77±0,06	0,89±0,07
Серотонин, нмоль/мл	0,07±0,02	0,11±0,02	0,09±0,02	0,07±0,02

Примечание: различия средних – * с состоянием до лечения, # – между контрольной и основной группой, ИТАП-1 – ингибитор тканевого активатора плазминогена 1 типа.

локализации ИМ и достационарной терапии. В основной группе больным, дополнительно к стандартной терапии (капотен, аспирин, гепарин по схеме и атенолол), проведена инфузия 8 мМоль магнелиум сульфата болюсно внутривенно в течение 10-15 минут, а затем 65 ммоль сульфата магния с использованием линеомата в течение суток. По всем демографическим и клиническим показателям до начала лечения (возрасту, полу, локализации ИМ, наличию артериальной гипертензии, сахарного диабета) и осложнениям (нарушения ритма, степень сердечной недостаточности) статистически значимого различия между группами выявлено не было. Клиническое течение ИМ оценивали по данным физикального, ЭКГ-исследования в 3 стандарт-

ных, 3 усиленных (aVR, aVL, aVF) и 6 грудных (V1-6) отведениях, а также ЭхоКГ по стандартной методике на 1-е, 10-е сутки и через 6 месяцев с определением объемов и размеров левого желудочка, фракции выброса, массы миокарда по стандартной методике. Исследование системы плазменного гемостаза, общий клинический анализ крови проводили при поступлении, в конце первых и 6-х суток. Пробы крови брали утром, до завтрака – натощак. Коагуляционное звено гемостаза исследовали по кефалин-каолиновому времени (активированное частичное тромбопластиновое время, АЧТВ, с), протромбиновому времени (метод Квика в модификации В. Н. Туголукова с использованием тромбопластина фирмы «Технология-Стандарт»

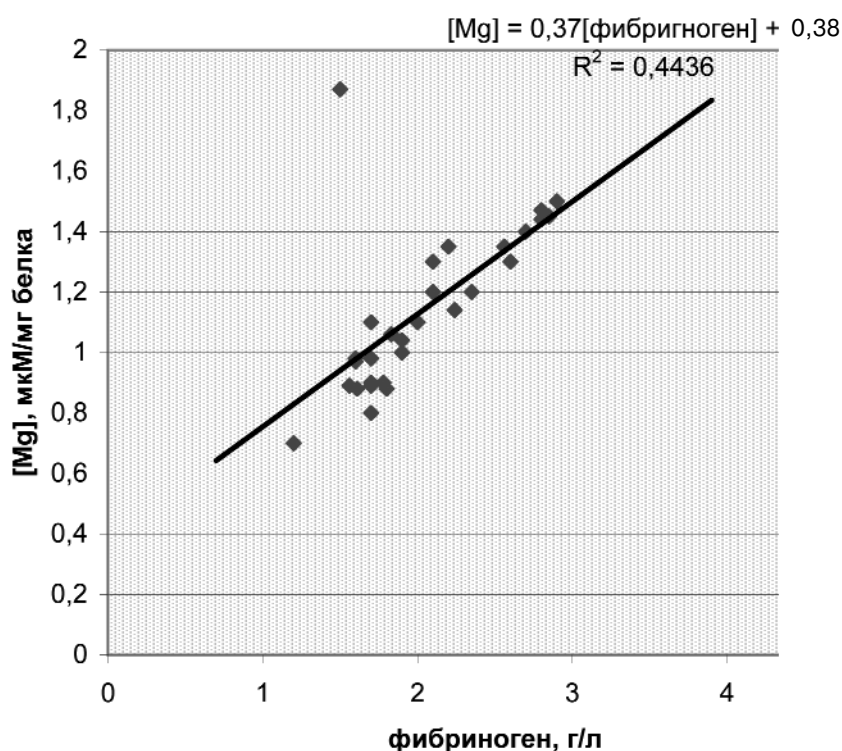


Рис. Зависимость между содержанием магния в тромбоцитах и уровнем фибриногена в плазме крови.

(Барнаул), общий фибриноген методом Р. А. Рутберг в модификации Е. П. Иванова, содержание фибриногена, количественный уровень растворимых фибриномономерных комплексов ортофенантролиновым методом [1], Антикоагуляционное звено гемостаза по активности ингибитора тканевого активатора плазминогена 1 типа (ИТАП-1) с использованием специфического хромогенного субстрата тест-системой Coatest PAI-1 фирмы "Chromogenix", фибринолитическую активность крови определяли по А.Г.Архипову и Г. Ф. Еремину (1985), содержание антитромбина III – по К. М. Вишневному [1]; содержание магния и кальция в сыворотке и тромбоцитах крови – атомно-абсорбционным методом [2, 3]. Статистическую обработку результатов проводили с применением пакетов компьютерных программ STAT-Soft, различия принимали за существенные при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Наличие дефицита магния, особенно характерного в случае сочетанной патологии – ИБС и артериальной гипертензии, является дополнительным фактором риска развития коронареспазма при остром инфаркте миокарда в остром периоде и подострой фазе [5, 9]. В механизме антикоагулянтного действия магнезиума сульфата определенную роль играет снижение выброса серотонина (табл.), достоверное повышение фибринолитической активности без изменения активности плазминогена. Экспериментальные исследования показали стимулирующее влияние дисфункции эндотелия на секрецию ингибитора тканевого активатора плазминогена 1 типа – белка, который угнетает фибринолиз и является мощным фактором внутрисосудистого тромбообразования [4]. При однократном введении магния сульфата происходит выброс эндотелием сосудов активатора плазминогена в кровь, что, по-видимому, связано с тромбопластическим действием магния и вторично лежит в основе повышения фибринолитической активности (табл.). Концентрация магния в сыворотке крови больных основной группы после инфузии магнезиума сульфата увеличивается на 17%. Преходящее снижение кровяного давления после инфузии магния отмечали в течение 15-25 мин после введения.

При этом показано, что влияние магния сульфата особенно выражено у пациентов с исходным значением магния в тромбоцитах менее 1,2 мкмоль/мг белка. При этом содержание магния в сыворотке крови может существенно не различаться ($0,80 \pm 0,10$ и $0,77 \pm 0,06$ ммоль/л в контрольной и основной группах, соответственно). Повышение содержания магния в крови в первые сутки инфаркта миокарда и уменьшение коронареспазма способствует более быст-

рой положительной динамике изменения гемодинамических показателей, что выражается в появлении тенденции к увеличению фракции выброса левого желудочка на 10-й день после выписки из стационара. В отдаленном периоде (через 3 месяца) в группе, получавшей инфузию магния, отмечается достоверное повышение фракции выброса с $36,7 \pm 3,8$ до $45,5 \pm 2,5\%$, тогда как в контрольной группе, наоборот, фракция выброса уменьшается с $42,7 \pm 3,7$ до $38 \pm 2\%$. Показатель диастолической функции (V_e/V_a , отношение максимальных скоростей раннего и позднего наполнения желудочков) с $0,81 \pm 0,10$ до $1,05 \pm 0,15$ в основной группе, а в контрольной – с $0,29 \pm 0,14$ до $0,87 \pm 0,07$.

Показано, что при исходно низком содержании магния (менее 1,2 мкм/мг белка тромбоцитов) под влиянием проведенной инфузии магния сульфата в первые сутки развития ОИМ, на 3-е и 6-е сутки, средние значения протромбинового показателя и содержание фибриногена, несмотря на равнозначные получаемые больными дозы аспирина и гепарина, оказались существенно ниже, чем при традиционной терапии (табл.). Течение госпитального периода заболевания, рецидивы болевого синдрома, потребовавшие введения наркотических анальгетиков, имели место в 13,5% случаев, тогда как в контрольной – в 39,5% случаев. Более того, в основной группе концентрация фибриногена не превышала верхней границы нормы в продолжение всего периода госпитализации. При этом существенного отличия по времени эуглобинового и хагеманзависимого лизиса, а также по содержанию антитромбина III между основной и контрольной группами не выявлено. Обращает на себя внимание тот факт, что в основной группе существенно снижается количество пациентов с постинфарктной стенокардией, как при выписке из стационара, так и через 6 месяцев – 17% и 32% случаев, соответственно.

Показано, что инфузия магния ингибирует активность тромбоцитов уже в продолжение 30 мин после начала введения препарата. После завершения инфузии магния сульфата агрегация тромбоцитов в плазме, богатой тромбоцитами, под воздействием пороговых концентраций коллагена и АДФ, существенно снижается (табл.). Причем, степень снижения агрегационной активности тромбоцитов и содержания фибриногена тем выше, чем ниже исходное содержание магния (рис.).

Полученные данные позволяют сделать вывод, что введение сульфата магния на фоне ацетилсалициловой кислоты обладает синергическим действием по отношению к степени агрегации тромбоцитов и снижению содержания фибриногена; и что у больных

ИБС дефицит магния, в сочетании с выраженной артериальной гипертензией, является фактором, который сдерживает нарушение тромбоцитарного го-

меостаза и тесно взаимосвязан с резистентностью уровня фибриногена к проводимой стандартной терапии в остром периоде ИМ.

Литература

1. Методы исследования фибринолитической активности системы крови. — М. — 1981.
2. Elin RJ. A method for the determination of magnesium content of blood mononuclear cells // *Magnesium*. — 1982. — Vol.1. — P.115.
3. Elin RJ. Status of magnesium determination of magnesium in mononuclear blood cells in humans // *Magnesium*. — 1988. — Vol.7. — P.300-305.
4. Frandsen NJ., Winter K., Pedersen F., et al. Magnesium and platelet function : in vivo influence of aggregation and alpha-granule release in healthy volunteers // *Magnesium Bull.* — 1995. — Vol. 17. — P.37-40.
5. Gawaz M., Ott I., Mehninger S., et al. Effects of magnesium on platelet aggregation and adhesion: magnesium modulates surface expression of glycoproteins on platelets in vivo and ex vivo // *Thromb. Haemost.* — 1994. — Vol. 72. — P.912-918.
6. Nadler JL., Buchanan T., Natarajan R. Magnesium deficiency produces insulin resistance and increased thromboxane synthesis // *Hypertens.* — 1993. — Vol. 21. — P.1024-1029.
7. Nadler JL., Goodson S., Rude RK. Evidence that prostacyclin mediates the vascular action of magnesium in humans // *Hypertens.* — 1987. — Vol. 9. — P.379-383.
8. Shechter M., Hod H., Marks n., et al. Beneficial effect of magnesium in acute myocardial infarction // *Am. J. Cardiol.* — 1990. — Vol. 66. — P.271-274.
9. Shechter M., Merz CNB., Paul-Labrador M. et al. Oral magnesium supplementation inhibits platelet-dependent thrombosis in patients with coronary artery disease // *Am. J. Cardiol.* — 1999. — Vol. 84. — P.152-156.
10. Altura BM, Altura BT. Magnesium and cardiovascular biology: an important link between cardiovascular risk factors and atherogenesis // *Cell Mol Biol Res.* 1995. — Vol.41. — P.347-359.
11. Morrill GA, Gupta RK, Kostellow AB et al. Mg²⁺ modulates membrane lipids in vascular smooth muscle: a link to atherogenesis // *FEBS Lett.* — 1997. — Vol.408. — P.191-194

Abstract

A randomized pilot study was performed in coronary heart disease (CHD) patients (ejection fraction, EF, close to 40%; diastolic dysfunction) after primary anterior-septal myocardial infarction (MI), complicated with acute heart failure of Killip functional class II-III, Stage II-III arterial hypertension, and platelet magnesium level <1,2 mkmol/mg of protein. Magnesium deficit in plasma, even without severe hypomagnesimia in serum, impaired endothelial secretion of plasminogen activators, and reduced blood fibrinolytic activity, combined with enhanced platelet secretion of serotonin — inflammatory marker and powerful vasoconstrictor. Levels of plasma magnesium and fibrinogen directly correlated ($[Mg] = 0,37[fibrinogen] + 0,38; r = 0,67, p < 0,02$). It could be concluded that severe arterial hypertension combined with magnesium deficit play an important role in platelet hemostasis disturbances and high fibrinogen level resistance towards standard MI treatment.

Keywords: Platelets, plasminogen activator, magnesium, acute myocardial infarction, arterial hypertension.

Поступила 11/02-2004