

БОЛЮСНОЕ ВВЕДЕНИЕ СТРЕПТОКИНАЗЫ ПРИ ОСТРОМ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА: ОСОБЕННОСТИ ГИПОТЕНЗИВНОЙ РЕАКЦИИ

Столяров В. А., Максимов И. В., Марков В. А.

НИИ кардиологии Томского научного центра СО РАМН, Томск

Резюме

Работа посвящена сравнению частоты и уровня гипотензии при двух режимах введения стрептокиназы (СК) при остром инфаркте миокарда (ИМ). Больным 1-й группы (n=17) СК в дозе 0,75 млн МЕ вводили внутривенно в течение 10 мин; больным 2-й группы (n=9) – 1,5 млн МЕ в течение 45 мин. В результате при болюсном способе введения СК максимальное снижение АД незначительно превышало таковое в группе с медленной инфузией препарата и наступало раньше – на $7,5 \pm 2,4$ мин введения, против $12,5 \pm 6,8$ мин ($p=0,003$). В 1-й группе отмечены 3 случая коллапса; введение мезатона этим больным было малоэффективным. Можно ожидать значительного снижения АД при ИМ задней стенки с вовлечением правого желудочка и брадикардией. Для предупреждения избыточной гипотензивной реакции необходима оптимизация болюсного способа введения СК.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, стрептокиназа, болюсное введение, гипотензия, оксид азота.

Внутривенная тромболитическая терапия (ТЛТ) стрептокиназой (СК) как метод восстановления кровотока в инфаркт-связанной коронарной артерии (ИСКА) у больных с острым инфарктом миокарда (ИМ) применяется уже более 30 лет. Ее эффективность доказана во многих исследованиях [GISSI, ISAM, ISIS-2 и др.]. С разработкой и внедрением в мировую клиническую практику новых тромболитиков – таких, как тканевой активатор плазминогена (t-PA), СК стала применяться значительно реже. В России, учитывая малодоступность ангиохирургического лечения и меньшую стоимость препарата, в сравнении с t-PA, метод внутривенной ТЛТ СК, вероятно, еще долго будет спасать жизни многим пациентам (при совместном применении с аспирином – до 53 на 1000 леченых больных). Традиционно 1,5 млн МЕ СК инфузируется за 60 мин [1]. В последние годы практикуется более быстрое введение полной дозы препарата за 30–45 мин [2], а также предложен способ ускоренного введения половинной дозы за 10 мин [3]. При этом показана высокая эффективность болюсного введения 0,75 млн МЕ СК в достижении реперфузии ИСКА, сравнимая с традиционным методом (79,6% и 80,3%), и снижение геморрагических осложнений [4, 5]. К побочному действию такого способа относят более глубокую, чем при медленной инфузии СК, гипотензию, наблюдаемую у 1/3 больных, как правило кратковременную и легко устранимую медикаментозно. Тем не менее, именно она может вызвать наибольшие опасения для практического врача при проведении ТЛТ способом болюсного введения препарата.

Целью работы было исследование характера гипотензивной реакции в ответ на быстрое – в течение 10 мин – введение 0,75 млн МЕ СК у больных с острым ИМ.

Материал и методы

Обследовано 26 больных (мужчин – 15, женщин – 11; средний возраст – $68,6 \pm 13,3$ лет) с признаками острого ИМ. Сохранение болевого синдрома и подъем сегмента STi1 мм в стандартных или i2 мм в смежных грудных отведениях ЭКГ были показанием к проведению ТЛТ. Больные были разделены на 2 группы: в 1-й (n=17) ТЛТ проведена быстрым способом введения СК (0,75 млн МЕ за 10 мин); во 2-й (n=9) – в 2 раза медленнее, чем в 1-й группе (1,5 млн МЕ за 45 мин). По основным клинико-демографическим параметрам группы не различались между собой, однако в 1-й группе было больше больных с ИМ задней стенки, чем во 2-й группе (11 из 17, против 1 из 9, $p=0,028$). СК производства АО “Белмедпрепараты” (Белоруссия), разведенную в 20 мл 0,9% раствора хлорида натрия, набирали в шприц объемом 20 мл для инфузии посредством инфузوماتов типа SEP 21S Plus (Aitecs, Латвия) через соединительную трубку Perfuline (Германия) 1,5 м x 2,5 мм, заполняемую перед началом введения раствором СК из шприца и соединенную с катетером в периферической вене. Скорость введения рассчитывали таким образом, чтобы оставшиеся в шприце 17 мл препарата инфузоровались в течение 9 мин. Содержимое соединительной трубки (3 мл), по окончании работы инфузомата, вводили вручную за 1–2 мин с помощью 2-го шприца, заполненного физиологическим раствором. Больным с систолическим АД менее 120 мм рт. ст., а также с ИМ задней стенки и вовлечением правого желудочка сердца (ПЖ), учитывая возможность гиповолемии, перед введением СК в течение 5–10 мин вводили 200 мл 0,9% раствора хлорида натрия. При выраженной гипотонии инфузия растворов продолжалась в течение всего периода наблюдения (в отдельных случаях до 800 мл).

АД измеряли вручную с помощью сфигмомано-

метра перед началом введения СК, а затем на 3, 5, 7,5, 10, 12,5, 15, 20, 30 и 45 мин. Регистрировали субъективные ощущения больного и его объективное состояние во время инфузии СК. Гипотензию купировали внутривенным введением 1% раствора мезатона в дозах 0,1, 0,2, 0,3 мл и более, в зависимости от складывающейся ситуации. Положение Тренделенбурга использовали в единичных случаях из-за боязни аспирации при тошноте и рвоте у пациентов, как правило, получавших седативные и наркотические препараты на догоспитальном этапе. Поскольку не существует строгих рекомендаций по допустимому безопасному уровню кратковременного снижения АД, положив в основу его значение при поступлении, нами разработана гипотетическая схема оценки «порогового уровня» для начала введения вазопрессоров с целью предупреждения гипотензивной реакции на СК (табл. 1). Считали, что при меньшем исходном значении АД величина допустимого его снижения также должна быть меньше, чем при более высоком. При значениях систолического АД менее 100 мм рт.ст. болюсный способ ТЛТ не применяли.

Для оценки системного фибринолитического состояния (СФС), вызываемого введением СК, исходно и через 6, 12 и 24 часа определяли концентрацию фибриногена (Фг) в плазме крови на коагулометре хронометрическим методом по Clauss.

Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью программ EXCEL, BIOSTAT с использованием критерия t Стьюдента и критерия Z. Данные представлены в виде $M \pm m$.

Результаты

Изменения АД в группах больных во время инфузии СК представлены на рис 1. Видно, что в 1-й группе снижение систолического АД, в сравнении с исходным, было значимым уже к 5-й мин введения препарата (с $136,9 \pm 14,1$ до $108,8 \pm 28,3$ мм рт.ст., $p=0,03$), достигало минимальных значений к 7,5 мин ($89,5 \pm 41,3$ мм рт.ст., $p=0,0000$), а затем происходил рост показателя и к 20 мин различия исчезали ($122,9 \pm 25,2$ мм рт.ст., $p=0,085$). Во 2-й группе сниже-

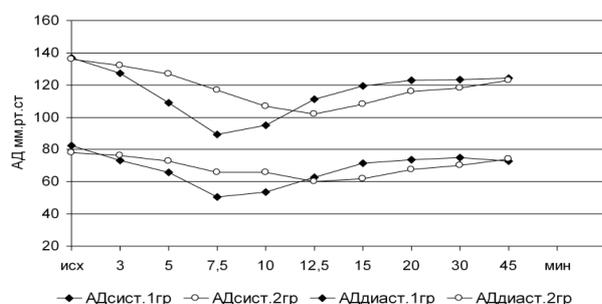


Рис. 1. Динамика систолического и диастолического АД при 2-х режимах ТЛТ.

ние систолического АД наступало позже, чем в 1-й, достигая наименьших значений к 12,5 мин инфузии, $p=0,003$ (с $136,2 \pm 21,4$ до $102,2 \pm 26,7$ мм рт.ст., $p=0,018$). Максимально систолическое АД в 1-й группе уменьшилось на $43,8 \pm 32,7\%$ ($57,5 \pm 43,7$ мм рт.ст.), а во 2-й группе – на $35,2 \pm 12,3\%$ ($48,9 \pm 20$ мм рт.ст.) от исходного, $p=0,46$. Динамика диастолического АД носила характер аналогичный систолическому, достигая критических значений в те же сроки от начала введения СК. Наибольшее расхождение значений АД между группами не достигло достоверных различий ($p=0,074$), вероятно из-за малого числа наблюдений во 2-й группе.

Обращает внимание большой диапазон индивидуальной реакции АД на быструю инфузию препарата. Так, в 1-й группе при внутривенном введении 0,75 млн МЕ СК у 2-х больных АД осталось неизменным, в то время как у 3-х оно снизилось до неопределяемого, с клиникой глубокого коллапса. Во 2-й группе с медленным введением 1,5 млн МЕ СК у всех больных отмечено снижение АД, но без тяжелых проявлений гипотензии. «Плохое» самочувствие, беспокойство, ощущение жара, тошнота, рвота, гиперемия лица, бледность кожных покровов – в отдельности или различных сочетаниях – наблюдались у 9 пациентов 1-й группы (у 8 отсутствовали) и у 6 – во 2-й группе (у 3 отсутствовали). В 1 случае в каждой группе отмечена аллергическая реакция на препарат (высыпания на коже, боли в пояснице). Раствор мезатона для предупреждения гипотензии внутривенно введен 11 больным в 1-й группе ($0,37 \pm 0,26$ мл) и 8 больным во 2-й группе ($0,19 \pm 0,08$ мл, $p=0,078$); 1 пациенту 1-й группы введено 0,2 мл 0,1% раствора адреналина дополнительно для стимуляции сердечной деятельности при коллапсе. Всем 3 больным во время коллапса проводился кратковременный (1–3 мин) наружный массаж сердца для поддержания гемодинамики и механической стимуляции сократимости миокарда. У 1-го из них (Л-н, 80 лет, см. ниже) через 2 суток наблюдалась транзиторная ишемическая атака; пациент выписан в удовлетворительном состоянии на 30-е сутки ИМ. Характеристики 3 случаев значительной артериальной гипотензии при болюсном введении СК приведены в табл. 2.

Вследствие разнонаправленной реакции ЧСС на введение СК, средние значения показателя существенно не различались между группами.

В обеих группах был достигнут близкий уровень снижения Фг плазмы крови к 12 часам от начала ТЛТ: с $4,39 \pm 0,98$ до $1,23 \pm 0,7$ г/л – в 1-й группе и с $4,04 \pm 1,74$ до $0,86 \pm 0,53$ г/л – во 2-й группе ($p=0,29$).

Обсуждение

По мнению ряда кардиологов а также исследователей ASSENT 2 (Assessment of the Safety and Efficacy

Таблица 1

Уровень допустимого снижения АД для определения начала превентивного введения вазопрессора (мезатона)

Исходные значения АД, мм рт.ст	Процент снижения АД по отношению к исходному	«Пороговый» уровень снижения АД в мм рт.ст
140-160-180/90-110	25-30	105-120-126/70-80
110-140/70-100	15-25	93,5-105/65-75
100-110/60-70	10-15	90-93,5/55-60

of a New Thrombolytic), уменьшение смертности от ИМ хотя бы на 1% в настоящий момент не может быть достигнуто исключительно с помощью новых препаратов или схем применения; необходимо также сокращение времени до начала лечения [6]. Болюсный способ введения СК в дозе 0,75 млн МЕ за 10 мин не только позволяет открыть ИСКА почти у 80% больных, что сравнимо со стандартным введением 1,5 млн МЕ за 60 мин, но и сокращает время достижения реперфузии на 27 мин [4, 5]. Частота гипотензии при болюсном и стандартном способах введения СК в этих исследованиях составляла 37,2% и 23,2% – для первого, 34,9% и 22% – для второго. Однако, если в первой работе авторами оценивалась частота снижения АД ниже 80 мм рт.ст., принятого за критическое, ниже которого вводился вазопрессор, то во второй – за симптоматическое. В настоящей работе с тщательным мониторингом АД снижение систолического АД < 80 мм рт.ст в группе с болюсным введением СК наблюдали у 6 из 17 больных (35,3%); в группе с медленным введением – у 2 из 9 (22,2%), что согласуется с приведенными выше данными. Симптомы гипотензии у некоторых пациентов возникали раньше, чем АД достигало 80 мм рт.ст., а у 3 больных в 1-й группе снижение АД было столь стремительным, что введение СК пришлось временно прервать у 2-х из них. Lew A. S. и соавт. нашли зависимость между ско-

ростью инфузии СК, величиной снижения систолического АД (а также диастолического) и быстротой развития гипотензии ($r=0,49$ и $r=0,67$, оба $p<0,001$) [7]. Авторы отмечают, что гипотензия была кратковременной (9 ± 6 мин, диапазон – от 2 до 30 мин) и легко купировалась замедлением, остановкой инфузии или положением Тренделенбурга. В то же время, у некоторых больных применяли введение низких доз норадреналина или дофамина, а у 4-х больных выраженная гипотензия сохранялась в течение 60 мин что, по нашему мнению, может указывать на развитие элементов вазогенного шока.

При разработке болюсного метода введения СК авторами у 8 пациентов выполнено зондирование правых отделов сердца с оценкой внутрисердечной гемодинамики на 5, 15 и 30 мин после быстрого, в течение 1 мин, введения 0,5 млн МЕ препарата [3]. Изменения ДЛА (с $24,6\pm 5,4$ до $18,6\pm 3,6$ мм рт.ст.) и МО сердца (с $4,85\pm 0,91$ до $4,67\pm 0,81$ л/мин) были незначимы, однако у 2 больных с исходно высокими значениями, ДЛА снизилось на 50 и 60%. К сожалению, не приведены значения показателей гемодинамики в промежутке между 5 и 15 мин, когда, согласно полученным новым данным, можно ожидать еще некоторое снижение АД.

Причиной гипотензивной реакции на введение СК, вероятно, является высвобождение вазодилата-

Таблица 2

Клинические данные трех больных с выраженной гипотензией на введение СК болюсом в сравнении с остальной группой (n=14)

Показатели	Больной Б.	Больной Л.	Больной Ф.	Остальные
Возраст, лет	73	80	76	68,4±15,8
АГ, степень	2	3	2	2 и 3 у 10
ХрЦВБ, инсульт	нет	да	нет	1
Инфаркт миокарда	ПИМ + МЖП	ЗИМ + МЖП+ПЖ	ЗИМ + МЖП+ПЖ	ПИМ,ЗИМ-10 ЗИМ+МЖП-4 у 13
Гипертрофия ЛЖ	нет	да	нет	у 13
Исходное АД, мм рт.ст.	145/75	155/83	115/80	138±15/82±18
ЧСС, уд/мин	60 (50)	88	68 (52)	77,9 ± 17,4
Время макс. снижения АД от старта СК, мин	7,5	7,5	12,5	9,2 ± 2,9
Введение физ. р-ра, мл	нет	400	600	200 дважды
Мезатон, мл	0,35	0,6	1,0	0,26 (для 8)
Адреналин, мл	нет	нет	0,2	нет

Обозначения: ПИМ – предний ИМ; ЗИМ – ИМ задней стенки ЛЖ; МЖП – межжелудочковая перегородка, ПЖ – правый желудок; цифры в скобках – ЧСС на догоспитальном этапе.

торов – таких, как простагландины I₂, E₂, а также оксида азота (NO) через повышение продукции брадикинина и плазмина [8, 9, 10, 11, 12]. NO является наиболее мощным из всех известных эндогенных вазодилаторов. Имеются данные, что избыток NO приводит к стойкой генерализованной вазодилатации и выраженному падению АД, подавляет реакцию сосудов на констриктивные стимулы из-за чего гипотензия может стать необратимой, что наблюдается, например, при анафилактическом шоке и некоторых других состояниях [13, 14]. Также возможно зависимое от концентрации выраженное кардиодепрессивное действие NO, обусловленное как прямым токсическим эффектом высокой концентрации вещества, так и образующимися в избытке пероксинитритами [15]. Учитывая сказанное выше, уместно считать именно NO главным “виновником” коллапса у 3 пациентов 1-й группы. Избыточное образование вазодилаторов при инфузии СК проявляется ощущением жара и гиперемией лица у пациентов еще до значимого снижения АД.

Исследования 70-х – 90-х годов по оценке гемодинамического действия нитроглицерина (НГ) у больных острым ИМ выявили состояния, при которых применение этого донора NO приводило к гипотензии, снижению сердечного выброса, нарушению перфузии тканей, усугублению нарушений ритма сердца. Это были пациенты с исходно сниженным АД, давлением наполнения ЛЖ, ударным индексом и ОЦК, с ИМ задней стенки ЛЖ и распространением на ПЖ [16, 17]. Обнаружено, что действие НГ на артериолы и вены большого и малого кругов кровообращения имеет, в основном, дозозависимый характер, но также отмечена и “нечувствительность” некоторых больных к НГ. Не исключено, что в развитии коллапса у 2-х больных 1-й группы определенную роль могла сыграть гиповолемия, как правило, сопровождающаяся ИМ задней стенки ЛЖ с поражением ПЖ. Однако, у 1 из 3-х пациентов с коллапсом был передний ИМ; кроме того, у 2-х больных на догоспитальном этапе регистрировалась брадикардия – 50 и 52 в 1 мин (табл. 2). Это согласуется с ранее полученными данными о значительном снижении АД при ТЛТ у пациентов с нарушениями атрио-вентрикулярной проводимости (I и II степени), брадикардией и исходно сниженным АД [3]. У 2-х мужчин, курильщиков 38 и 52 лет, не отмечено реакции АД на быструю инфузию СК, что можно объяснить как отсутствием значимого высвобождения NO и других вазодилаторов, либо “нечувствительностью” сосудов к их воздействию.

Оценить повреждающее действие кратковремен-

ной гипотензии на органы и ткани достаточно сложно. Известно, что у больных с артериальной гипертензией (АГ) и гипертрофией ЛЖ, сахарным диабетом, дислипидемией, поражением аорты и сосудов головного мозга предел переносимости снижения АД меньше, чем у здоровых лиц [18, 19]. Поэтому мы отказались от фиксированного маяка в 80 мм рт.ст. систолического АД, который бы указывал время начала коррекции гипотензии, а ориентировались на величину снижения от исходного (табл. 1). Ранее введение 0,1 мл мезатона одному из пациентов, 77 лет, с АГ в анамнезе на 3-й мин инфузии СК при только начавшемся снижении АД (с 155/103 до 135/70 мм рт. ст.), но не достигшем разработанных критериев назначения вазопрессора, привело к гипертензивной реакции с повышением АД до 204/146 мм рт. ст., тахикардии, рвоте, возбуждению (не включен в протокол). Это указывает на сохранение чувствительности сосудов к вазопрессору до момента высвобождения больших количеств вазодилаторов при ТЛТ. В целом, следует признать попытку превентивного применения мезатона для предупреждения симптомной гипотензии неудачной, так как частота ее не уменьшилась, в сравнении с данными литературы.

Достижение близкого уровня снижения Фг плазмы крови к 12 часам указывает на сравнимый уровень системного фибринолиза обеих доз и режимов введения СК.

Таким образом, проведенное исследование актуализировало, но не решило дилемму: скорость и эффективность введения тромболитика против переносимости и безопасности примененного режима. Требуется проведение дополнительных исследований для оптимизации болюсного метода введения и предупреждения избыточной гипотензивной реакции.

Выводы

1. Быстрое внутривенное (за 10 мин) введение 0,75 млн МЕ СК вызывает к 7,5 мин максимальное снижение систолического АД – на $43,8 \pm 32,7\%$ от исходных значений, сравнимое с таковым при инфузии 1,5 млн МЕ за 45 мин (к 12,5 мин – на $35,2 \pm 12,3\%$), $p=0,46$.

2. У больных с исходной гипотензией, ИМ задней стенки ЛЖ с вовлечением ПЖ и брадикардией можно ожидать значимого снижения АД при болюсном введении СК.

3. Внутривенное введение вазопрессора мезатона с целью предупреждения гипотензии оказалось неэффективным у 3 больных с быстрым снижением АД и развитием коллапса.

Литература

1. Schroder R., Biamino G., von Leitner E., et al. Intravenous Streptokinase – Infusion beim akuten Myokardinfarkt// Dtsch. Med. Wschr., 1981; 106; 294-297.
2. Руда М. Я. Что нужно знать практическому врачу о тромболитической терапии при инфаркте миокарда//Сердце. 2002, № 1, С. 9-12.
3. Марков В. А. Тромболитическая терапия острого инфаркта миокарда на догоспитальном этапе / Дис. ... докт. мед. наук. Томск, 1990, С 281.
4. Марков В. А., Вышлов Е. В., Панфилова Е. В. и соавт. Сравнение эффективности стрептокиназы при болюсном и капельном введении у больных инфарктом миокарда // Кардиология, 2002, № 9, С. 26-29.
5. Tatu-Chitoiu G., Teodorescu C., Capraru P., et al. Two accelerated streptokinase regimens are equivalent and more efficient than the standard 1.5 MU in 60 minutes regimen in patients with acute myocardial infarction// Eur. Heart J., V 20, Abstr. Suppl. August/September 1999, 518.
6. Gibson C. M. Editorials. Time is myocardium and time is outcomes// Circulation 2001; 104; 2632.
7. Lew A. S., Laramee P., Cercek B et al. The hypotensive effect of intravenous streptokinase in patients with acute myocardial infarction// Circulation, 1985; 72; 1321-1326.
8. Kawaguchi H., Yasuda H. Effect of various plasminogen activators on prostacyclin synthesis in cultured vascular cells // Circulation Res., 1988; 63; 1029-1035.
9. Davidge S. T., Baker P. N., McLaughlin M. K. et al. Nitric oxide produced by endothelial cells increases production of eicosanoids through activation of prostaglandin H synthase // Circulation Res., 1995; 77; 274-283.
10. Groves P., Kurz S., Just H., et al. Role of endogenous bradykinin in human coronary vasomotor control // Circulation, 1995; 92; 3424-3430.
11. Cannon R. O. Role of nitric oxide in cardiovascular disease: focus on endothelium // Clinical Chemistry, 1998; 44; 1809-1819.
12. Hintze T., Kaley G. Ventricular receptors activated following myocardial prostaglandin synthesis initiate reflex hypotension, reduction in heart rate, and redistribution of cardiac output in the dog // Circulation Res., 1984, 54, 239-247.
13. Mitsuhashi H., Takeuchi H., Saitoh J. et al. An inhibitor of nitric oxide synthase, N(omega)-nitro-L-arginine-methyl ester, attenuates hypotension but does not improve cardiac depression in anaphylaxis in dogs // Shock, 1995; 3; 447-453.
14. Стокле Ж.-К., Мюлле Б., Маленюк Е. Б. и соавт. Гиперпродукция оксида азота в патофизиологии кровеносных сосудов // Биохимия, 1998; 63; № 7; С. 976-983.
15. Kelly R. A., Balligand J. L., Smith T. W. Nitric oxide and cardiac function// Circulation Res., 1996; 79; 363-380.
16. Соловьев В. В., Борисенко А. П., Груздев А. К., и соавт. Использование нитроглицерина при лечении больных инфарктом миокарда// Кардиология, 1984, № 10, С. 49-54.
17. Карпов Ю. А., Носова Е. А. Гемодинамический эффект накожных аппликаций мази нитроглицерина у больных острым инфарктом миокарда // Кардиология, 1983, № 1, С. 60-65.
18. Сидоренко Г. И. Концепция органов-мишеней с позиции ауторегуляции // Кардиология, 2001, № 5, С. 82-86.
19. Lip G. Y. H., Lydakis C., Beevers D. G. Management of patients with myocardial infarction and hypertension // Eur. Heart J., 2000, 21, 1125-1134.

Abstract

Hypotension prevalence and severity was investigated in two regimens of streptokinase (SK) administration in acute myocardial infarction (AMI). Group I (n=17) received intravenous SK, 0.75 mln IE, in 10 minutes; Group II (n=9) – 1.5 mln IE, in 45 minutes. In bolus SK administration, maximal blood pressure (BP) decrease was comparable to that in slow infusion group, but observed earlier – at minute 7.5±2.4, vs minute 12.5±6.8 (p=0.003). In Group I, 3 cases of collapse were registered, with little effect from mezaton administration. Significant BP fall could be expected in patients with posterior MI, right wall damage and bradycardia. To prevent severe hypotensive reaction, bolus SK administration should be optimized.

Keywords: Myocardial infarction, streptokinase, hypotension, NO.

Поступила 21/04-2004