



Клиническая эффективность применения аналога эндогенных нейропептидов даларгина в комплексной терапии острого коронарного синдрома

С. С. БЫДАНОВА, А. Н. КИРЬЯНОВА, Л. А. ЛЕЩИНСКИЙ, С. А. БЫДАНОВ.

Ижевская государственная медицинская академия, кафедра госпитальной терапии,
Республиканская клиническая больница № 3, г. Ижевск.

Одним из наиболее важных вопросов современной кардиологии является предотвращение острых коронарных катастроф и коронарной смертности, основанное не только на снижении летальности при остром инфаркте миокарда, но и на уменьшении частоты его развития при прогрессирующей стенокардии.

Нестабильная стенокардия и острый инфаркт миокарда без Q, события, непосредственно предшествующие внезапной коронарной смерти, — все эти остро развивающиеся состояния, объединенные единым термином «острый коронарный синдром», имеют общую морфологическую основу — разрыв атеросклеротической бляшки, реже разрыв эндотелия и тромбоз, ведущие к активации симпатoadrenalной и истощению стресслимитирующей систем [2, 8].

Нестабильная стенокардия и острый инфаркт миокарда без Q — период течения ИБС, когда своевременное терапевтическое вмешательство может предотвратить развитие крупноочагового инфаркта миокарда и смерти. Прогноз острого инфаркта миокарда (ОИМ) и прогрессирующей стенокардии (ПС) постоянно улучшается благодаря совершенствованию методов диагностики и терапии.

Нестабильная стенокардия является самым частым из всех клинических проявлений острого коронарного синдрома и

составляет около 75-80% всех эпизодов острой коронарной недостаточности в широком смысле этого слова. Риск развития ОИМ при нестабильной (в частности, прогрессирующей) стенокардии резко возрастает. Даже при адекватной терапии ПС этот риск велик: от 5 до 50% [4], чем оправдывается ее распространенное неофициальное название «прединфарктное состояние». В связи с этим поиск путей снижения частоты развития ОИМ при нестабильной стенокардии [2] является важнейшей задачей кардиологической практики.

Среди осложнений ОИМ кардиогенный шок и другие виды острой недостаточности кровообращения (ОНК) встречаются в 52% случаев, жизнеопасные нарушения ритма и проводимости — в 22%, тромбоэмболические осложнения — в 12%, летальные исходы до 15% [14]. В последнее время в мире все чаще применяются хирургические методы лечения ИБС: коронарное шунтирование и баллонная ангиопластика со стентированием коронарных сосудов, но в наших условиях ведущее место в лечении ИБС пока остается за медикаментозным воздействием. Вопрос использования аналогов эндогенных веществ при остром коронарном синдроме является актуальным и не до конца изученным. Исследова-

...→

Аритмии у больных с идиопатическим пролапсом митрального клапана

Окончание. Начало на 21-й стр.

рушение антеградного проведения импульса через предсердно-желудочковую зону, которое, возможно, обусловлено ее миксематозной дегенерацией. Следует обратить особое внимание на выявленные ДПП в АВ зоне, не манифестирующие на обычной ЭКГ (11,5% наблюдений). О наличии ДПП свидетельствовали высокие показатели частоты стимуляции предсердий, при которых достигалась предсердно-желудочковая блокада II степени, а также длинный эффективный рефрактерный период АВ соединения (соответственно $230,4 \pm 5,2$ имп./мин. и $360,5 \pm 12,5$ мс). Для выявления скрытых ДПП применялась учащающая стимуляция, которая, однако, не превышала частоты стимулирующих импульсов, равной 230 имп./мин. Дальнейшее повышение частоты активации предсердий у данных больных представлялось опасным из-за высокого риска развития мерцательной аритмии. При этом наличие короткого рефрактерного периода (у 77,3% больных) могло привести к трансформации мерцательной аритмии предсердий в трепетание или мерцание желудочков.

Для выяснения причины полученных отклонений функции СУ и АВ соединения была проведена медикаментозная денервация вегетативных влияний на проводящие пути при ПМК. В результате получено, что у 2,6% больных проведение теста с вегетативной денервацией существенно не изменило показателей функции СУ, что подтвердило наличие у них синдрома слабости СУ. В свою очередь нарушения в АВ отделе возможно обусловлены как органическими изменениями в результате миксематозной дегенерации, так и генетически заложенными особенностями. На последнее указывает отсутствие после медикаментозной денервации вегетативной активности изменений частоты проведения импульса по АВ соединению и его эффективного рефрактерного периода.

Таким образом, результаты проведенных исследований показали, что почти у 2/3 больных с идиопатическим ПМК встречаются различные дисритмии, которые обусловлены как функциональными изменениями, преимущественно в сино-

атриальной зоне, так и органическими нарушениями в АВ области. Нарушения со стороны водителя ритма в большей степени носят функциональный характер, однако у незначительного числа больных встречается и синдром слабости СУ. Полученные данные свидетельствуют о патологическом функционировании АВ зоны с ДПП, которые являются предикторами разнообразных нарушений сердечного ритма, в частности пароксизмальных тахикардий. Последние представляются наиболее опасными, а в сочетании с органическими изменениями в СУ и АВ области могут спровоцировать тяжелые аритмии, приводящие к фатальному исходу. В заключение следует указать на целесообразность проведения ХМ ЭКГ у всех больных с ПМК, которое при выявлении значимых дисритмий необходимо сочетать с программированной ЧПЭС ЛП, что позволяет своевременно назначить патогенетическую антиаритмическую терапию с учетом механизма и клинической значимости дисритмий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдуллаева Р. Ф., Гельфгат Е. Б., Бабаева З. М. и др. Нарушения сердечного ритма и изменения интервала Q-T при синдроме пролабирования митрального клапана. // Кардиология. — 1991; 12: 74-76.
2. Гизатулина Т. П., Кузнецов В. А., Кузнецова Н. И. и др. Суточное распределение желудочковых экстрасистол в связи с наличием добавочных хорд в левом желудочке и пролапса митрального клапана. // Кардиология. — 1995; 2: 25-27.
3. Мокриевич Е. А., Юренев А. П., Никулин И. В. Частота нарушений ритма и проводимости сердца при идиопатическом пролабировании створок митрального клапана. // Кардиология. — 1990; 9: 35-37.
4. Остроумова О. Д., Степура О. Б., Седов В. Б. и др. Нарушение ритма у больных с синдромом дисплазии соединительной ткани сердца. // Алтека и больница. — 1995; 1: 11-15.
5. Levy D. Ventricular arrhythmias and mitral valve prolapse. // Acta cardi. — 1992; 2: 125-134.
6. Sniezek-Maciejewska M., Dubiel J. P., Piwowska W. Ventricular arrhythmias and the autonomic tone in patients with mitral valve prolapse. // Clin Cardiol. — 1992; 10: 720-724.

ниями последних лет показано, что к числу систем, регулирующих процессы адаптации организма при шокогенном и других видах стресса, относятся опиоидно-эргическая [3, 5, 7, 8]. При различных видах стрессовых состояний организма стресслимитирующее действие (ограничение реактивности симпатoadренальной системы и усиление серотонинэргических влияний) оказывают опиоидные пептиды [4, 6, 8, 9]. В связи с этим в литературе нашел отражение вопрос о применении при различных заболеваниях относительно нового класса биологически активных веществ — опиоидных пептидов и их синтетических аналогов (синтетического аналога лей-энкефалина — даларгина) [1, 10, 12, 13, 15].

Целью настоящей работы явилось обоснование и оценка эффективности применения даларгина при остром коронарном синдроме.

Материал и методы. В отделениях реанимации и инфаркта миокарда РККД накоплен опыт использования даларгина в лечении острого коронарного синдрома у 135 пациентов в возрасте от 39 до 68 лет. Все больные методом случайной выборки были разделены на две группы — сравнения, состоявшую из 63 человек и получавшую общепринятую терапию острого коронарного синдрома, а также основную, состоявшую из 72 человек, в дополнение к традиционной терапии которых использовался даларгин. Препарат применялся на фоне общепринятой комплексной терапии острого коронарного синдрома способом внутривенного введения в кубитальную вену (2 раза в сутки при ОИМ и 1 раз в сутки при ПС в течение 5 дней с момента поступления в стационар). Раствор готовился ex tempore на 100 мл 0,9% раствора NaCl. Скорость введения препарата составила 2–5 мкг/кг/ч, средняя доза 50 мкг/кг в сутки, максимальная — не превышала 5 мг/сут. У всех пациентов оценивались общеклинические (степень выраженности болевого синдрома, суточная потребность в нитратах по оригинальной методике), лабораторные показатели резорбтивно-некротического синдрома (АСТ, АЛТ, КФК), специальные лабораторные параметры — уровень перекисного окисления липидов (ПОЛ) методом активированной хемилюминесценции. Изучаемые показатели определялись в исходном состоянии (до начала введения препарата), через 5 дней после поступления в стационар и при выписке.

Результаты и обсуждение. Включение даларгина в терапию ОИМ способствовало более быстрому уменьшению болевого синдрома (в 1-й день: основная группа $4,6 \pm 0,12$ балла; группа сравнения $4,48 \pm 0,11$ балла; в 4-й день: основная группа $1,53 \pm 0,11$ балла; группа сравнения $3,13 \pm 0,08$ балла, $p < 0,05$), и суточной потребности в нитратах (1-й день: основная группа $4,6 \pm 0,1$ балла; группа сравнения $4,3 \pm 0,1$ балла; 4-й день: основная группа $1,6 \pm 0,1$ балла; группа сравнения $2,9 \pm 0,1$ балла, $p < 0,05$), достоверному уменьшению частоты развития осложнений, особенно острой аневризмы левого желудочка (основная группа $4 \pm 3,6\%$, группа сравнения $32 \pm 6,6\%$, $p < 0,05$). Применение даларгина привело к достоверному уменьшению шокового индекса (ИА) (4-й день: основная группа $0,6 \pm 0,01$; группа сравнения $0,63 \pm 0,01$, $p < 0,05$), что подтверждает данные о протившоковом действии препарата, терапия даларгинном способствовала более быстрой нормализации показателей резорбционно-некротического синдрома (АСТ, АЛТ, СОЭ, МВ-КФК), достоверно уменьшила площадь поражения миокарда по Вагнеру (основная группа $18,63 \pm 0,47$ ед; группа сравнения $21,0 \pm 0,52$ ед, $p < 0,05$).

При прогрессирующей стенокардии напряжения применение даларгина вело к уменьшению ангинозных болей (1-й день: основная группа $4,5 \pm 0,1$ балла; группа сравнения $4,36 \pm 0,11$ балла; 5-й день: основная группа $1,41 \pm 0,1$ балла; группа сравнения $2,81 \pm 0,09$ балла, $p < 0,05$), снижению уровня тревожного синдрома и депрессий, уменьшению потребности в нитратах (1-й день: основная группа $4,48 \pm 0,91$ балла; группа сравнения $4,21 \pm 0,9$ балла; 5-й день: основная группа $1,43 \pm 0,9$ балла; группа сравнения $2,45 \pm 0,9$ балла, $p < 0,05$), а также способствовало более быстрой нормализации лабораторно-инструментальных показателей. В основной группе отмечена меньшая частота развития ИМ при НС (основная группа $4,55 \pm 3,95\%$, группа сравнения $15,35 \pm 4,6\%$, $p < 0,05$). Применение даларгина вело к снижению летальных исходов в основной группе — 0% (в контрольной группе этот показатель составил 1,6%).

Также выявлено значительное мембранопротективное и антиоксидантное действие даларгина при ОКС. В основной

группе исходный показатель перекисного окисления липидов был несущественно выше, чем в группе сравнения ($183,3 \pm 10,3$ имп./сек. в основной группе и $172,1 \pm 6,2$ имп./сек., $p > 0,05$). В процессе лечения в основной группе получено достоверное уменьшение уровня перекисного окисления липидов ($160,2 \pm 6,4$ имп./сек.), тогда как в группе сравнения указанный показатель изменился несущественно и составил $182,2 \pm 5,8$ имп./сек., $p < 0,05$.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о выраженном противоболевом, протившоковом, антиоксидантном и кардиопротективном действии даларгина. Применение даларгина способствует уменьшению площади поражения миокарда по Вагнеру, достоверному уменьшению частоты развития осложнений, особенно острой аневризмы левого желудочка и ОИМ, а также летальных исходов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бульчев В. Ф. Оценка терапевтической эффективности сочетанного применения даларгина и низкоинтенсивного лазерного облучения крови при алкогольном панкреатите: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Ижевск, 2000. — с. 23.
2. Грацианский Н. А. Нестабильная стенокардия — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, антиромботическое лечение//Кардиология. — 2000. — № 12. — с. 12–16.
3. Григорьянц О. О., Помазков О. А. Энкефалинообразующие ферменты//Вопросы мед. химии. — 1986. — вып. 3. — с. 15–20.
4. Затеишкова А. А., Затеишников Д. А., Кудряшова О. Ю., и др. Тропонин I и С-реактивный белок в оценке прогноза в течение 6 недель у больных нестабильной стенокардией//Кардиология. — 2000. — № 12. — с. 38–43.
5. Золотов Г. К. Эффект аналога энкефалинов даларгина на течение тяжелого компрессионного шока//Патолог. физиология и эксперим. терапия. — 1988. — № 2. — с. 15–18.
6. Золотов Г. К., Янгаев Ю. И., Слепушкин В. Д. и др. Концентрация бета-эндорфина, мет-энкефалина в крови хирургических больных при критических состояниях//Анестезиология и реаниматология. — 1988. — № 6. — с. 21–24.
7. Клуша В. Е. Пептиды — регуляторы функций мозга. — Рига. — 1984. — с. 182.
8. Лишманов Ю. Б. Использование центрального ведения сигматических рецепторов для предупреждения адренальных аритмий в эксперименте//Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 1997. — № 9. — с. 286–288.
9. Маслов Л. Н., Лишманов Ю. Б., Нарыжная Н. В. Опиоидэргическое звено морфофункциональных изменений миокарда при стрессе и адаптации. — Томск. — 2003. — с. 237.
10. Маслов Л. Н., Соколов А. А., Федорова Н. А. и др. Клиническая эффективность агониста мю- и сигма-опиатных рецепторов у больных ишемической болезнью сердца: влияние D-Ala-Leu-Arg-энкефалина на показатели гемодинамики, кислородный баланс и липидный спектр крови//Клиническая медицина. — 2002. — № 8. — с. 53–57.
11. Маслов Л. Н., Карпов Р. С., Лишманов Ю. Б. и др. Пептидные агонисты опиатных рецепторов — новая группа препаратов антиишемического, антиаритмического действия//Клиническая фармакология и терапия. — 2002. — № 11. — с. 60–65.
12. Мультиановский Б. Л., Черенков А. А. и др. Трансхемальные методы в комплексе интенсивной терапии синдрома дыхательной недостаточности. Актуальные проблемы кардиологии и ревматологии. — Ижевск, 1998. — с. 261–266.
13. Николаева А. А., Николаева Е. И., Попова А. В. и др. Динамика адаптационных индексов, перекисное окисление липидов и антиоксидантная защита при нестабильной стенокардии//Кардиология. — 1998. — № 7. — с. 16–20.
14. Патрикеев С. А. Применение даларгина в комплексном интенсивном лечении у больных терапевтического профиля. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Пермь, 1998. — с. 22.
15. Петров О. В., Бикмулина Ф. С., Виноградов В. Л. и др. Возможность прогнозирования антиноцицептивного эффекта даларгина в предоперационном периоде//Вести АМН СССР. — 1990. — № 3. — с. 5–7.
16. Тюкавкина А. И. Опиатная система и ее роль в обеспечении циркуляторного гомеостаза при шоке//Патолог. физиология и эксперим. терапия. — 1990. — № 2. — с. 23–26.
17. Шлозикиев Б. М., Виноградов А. В., Титов М. И. и др. Синтетические нейропептиды — новое направление в анестезиологии (возможные механизмы действия)//Вести АМН СССР. — 1990. — № 3. — с. 3–5.
18. Anderson T. J., Overhizer R., Haber H. et al. A comparative study of four anti-hypertensive agents on endothelial function in patients with coronary artery disease. J. Am. Coll. Cardiol. 2000; 35:60–66.
19. Behar S., Barbask G. et al. Decreased early mortality in patient with a first acute myocardial infarction between 1966 and 1992 in Israel. — Eur. Heart J. — 1994, Aug. — vol. 15. — p. 509.
20. Lishmanov Y., Maslov L., Krylatov A., Tarn S. Antiarhythmic properties of mu- and delta-opioid receptor agonists at intravenous administration: role of autonomic nervous system. In: 31d European Opioid Conference, Guilford, 2000, Abstract T21.
21. Lishmanov Y., Maslov L., Naryzhnaya N., Tarn S. Ligands for opioid and s-receptors improve cardiac electrical stability in rat models of post-infarction cardiosclerosis and stress. Life Sci., 1999, 65(1), PL13-PL17.