

## Перспективы использования препарата «Перфторан» для профилактики развития реперфузионного синдрома у больных острым инфарктом миокарда

С.С. Шувалов, В.Ю. Ушаков

Саратовский государственный медицинский университет Росздрава. Саратов, Россия

## Perftoran therapy perspectives in reperfusion syndrome prevention among acute myocardial infarction patients

S.S. Shuvalov, V.Yu. Ushakov

Saratov State Medical University. Saratov, Russia

**Введение.** Несмотря на достигнутые успехи в лечении Q-образующего инфаркта миокарда (Q-ИМ), остается нерешенной проблема профилактики реперфузионного синдрома (РПС), развивающегося вследствие открытия коронарной артерии при тромболитической терапии (ТЛТ).

**Цель.** Оценить частоту возникновения РПС, а также его проявлений в виде нарушений сердечного ритма и рецидивов болевого синдрома у больных Q-ИМ при использовании Перфторана.

**Материал и методы.** Проведено обследование и лечение 166 больных Q-ИМ. У всех пациентов была применена ТЛТ; 46 дополнительно назначали Перфторан. Определяли частоту возникновения нарушений сердечного ритма, рецидивов болевого синдрома.

**Результаты.** Применение Перфторана одновременно с ТЛТ при ИМ снижает частоту возникновения РПС на 26,8%, частоту развития нарушений сердечного ритма: желудочковой экстрасистолии на 24,2%, синусовой брадикардии на 17,3%. Фибрилляция желудочков при назначении Перфторана не наблюдалась. Одновременно Перфторан уменьшал частоту рецидивов болевого синдрома.

**Заключение.** Перфторан положительно влиял на течение РПС при Q-ИМ. Полученные результаты позволяют рекомендовать включение Перфторана в комплексную терапию больных Q-ИМ.

**Ключевые слова:** Q-образующий инфаркт миокарда, тромболитическая терапия, реперфузионный синдром, Перфторан.

In spite of recent achievements in Q-wave myocardial infarction (Q-IM) management, prevention of reperfusion syndrome, developing due to coronary artery opening in thrombolytic therapy (TLT), is still an unsolved problem.

**Aim.** To assess the incidence of reperfusion syndrome and its manifestations, cardiac arrhythmias and recurrent pain syndrome attacks, in Q-IM patients treated with perftoran.

**Material and methods.** In total, 166 Q-IM patients were examined and treated. All participants received TLT; 46 individuals also received perftoran. The incidence of cardiac arrhythmias and recurrent pain syndrome attacks was assessed.

**Results.** In Q-IM patients, perftoran and TLT reduced reperfusion syndrome incidence by 26.8%, ventricular extrasystolia incidence – by 24.2%, and sinus bradycardia – by 17.3%; no ventricular fibrillation cases were registered. Moreover, perftoran decreased recurrent pain syndrome attack incidence.

**Conclusion.** Perftoran beneficially influenced clinical course of reperfusion syndrome in Q-IM. Perftoran could be included into Q-IM complex therapy.

**Key words:** Q-wave myocardial infarction, thrombolytic therapy, reperfusion syndrome, perftoran.

Инфаркт миокарда (ИМ) – острое заболевание, которое характеризуется развитием очага ишемического некроза части сердечной мышцы вследствие резкого несоответствия между

потребностью миокарда в кислороде и возможностями его доставки по коронарным артериям (КА). Летальность при ИМ независимо от своевременности лечения остается высокой [7].

© Коллектив авторов, 2006

Тел.: (8452) 92-63-96

Факс: (8452) 92-63-96

e-mail: sartmc@yandex.ru

В патогенезе ИМ главными факторами являются коронарный атеросклероз, тромбоз и спазм КА [7].

Однако, ставшая уже традиционной в лечении ИМ тромболитическая терапия (ТЛТ) как наиболее патогенетически обоснованный метод лечения ИМ, часто ведет к развитию реперфузионного синдрома (РПС), проявляющегося в возникновении сложных нарушений ритма сердца, нарастания сердечной недостаточности (СН), распространения зоны поражения в виде постишемического контрактурного некроза с развитием внезапной смерти [2,15].

Исходя из современных представлений о механизмах реперфузии, были проведены многочисленные исследования разных групп препаратов. Клинические исследования по профилактике РПС при 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 РПС использовались различные методы: увеличение снабжения сердца глюкозой (глюкозо-инсулино-калиевая смесь) [10,12], уменьшение потребления свободных жирных кислот (СЖК) миокардом (никотиновая кислота [9],  $\beta$ -адреноблокаторы [14]), стимуляция окисления глюкозы (дихлорацетат [13]), уменьшение окисления СЖК (триметазидин [11], фосфокреатинин, эмоксипин, мексидол, аминазин, френолон [4], средства, обладающие способностью оказывать положительное влияние на процессы тканевого метаболизма в поврежденной центральной нервной системе, повышая устойчивость к воздействию неблагоприятных факторов различного генеза (Пирацетам, Оксипирацетам, Эльрацетам, Эпирацетам, Меклофенаксат [5], Милдронат [6]).

В экспериментальном исследовании на животных было показано, что Перфторан (субмикронная эмульсия на основе перфторорганических соединений с функцией переноса кислорода и углекислого газа) оказывает выраженный защитный эффект на ишемизированный миокард, снижая ишемические и устраняя реперфузионные повреждения миокарда. Кардиопротекторное действие эмульсии Перфторана связывают 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 [3].

Установлено, что проксанолы, входящие в состав перфторорганических соединений, обладают свойствами обратимо угнетать ток ионов  $\text{Ca}^{2+}$ , т.е., выступая в роли его антагонистов. Они тем самым уменьшают деструктивное действие фосфолипазы А<sub>2</sub> на миокард [1], повышая резистентность к повреждению, а также снижают потребность миокарда в кислороде, препятствуя возникновению аритмий. Кальциевые каналы клеток миокарда, 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].

Таким образом, с целью предупреждения постишемического оглушения миокарда при ТЛТ теоретически обосновано профилактическое применение эмульсии перфторуглеродов, способной защищать миокард от РПС и, тем самым, улучшать его функцию в восстановительном периоде.

Учитывая отсутствие данных о применении Перфторана одновременно с проведением системного тромболитического лечения для профилактики реперфузионных нарушений ритма, оценка данной терапевтической комбинации является целесообразной.

Целью настоящего исследования являлась оценка частоты возникновения и клинического течения РПС при использовании в терапии Перфторана. Оценивались следующие показатели: наличие РПС, а также его наиболее частые проявления — нарушения сердечного ритма и рецидив болевого синдрома на фоне ТЛТ.

## Материал и методы

Для решения поставленных задач под наблюдением находились 166 больных острым ИМ (ОИМ), госпитализированных в палату интенсивной терапии 1 кардиологического отделения ММУ «Медико-санитарной части Саратовского подшипникового завода» в течение первых 12 часов от начала заболевания.

В исследование были включены 66 женщин и 100 мужчин. Возраст больных составил 35–75 лет (средний возраст –  $58,13 \pm 5,38$ ).

В клиническом исследовании участвовали больные первым Q-образующим острым ИМ (Q-ИМ). ИМ диагностировали на основании критериев ВОЗ.

В исследование не включали больных при наличии: неQ-ИМ, признаков альвеолярного отека легких и кардиогенного шока; противопоказаний для проведения ТЛТ [8]; центрального венозного давления  $>180$  мм вод.ст.; 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».

Все больные получали системную ТЛТ препаратом «Стрептокиназа» (АО «Белмедпрепараты») в первые 12 часов от начала клинических проявлений ОИМ. Всем пациентам в течение первых трех суток заболевания назначали оксигенотерапию увлажненным кислородом через носовые катетеры.

Больные были разделены на 2 группы: основную и контрольную.

Больным основной (I) группы ( $n=88$ ) наряду со стандартной терапией одновременно с началом ТЛТ вводили внутривенно (в/в) кровезаменитель с газотранспортной функцией – Перфторан. Схема введения Перфторана была следующей: после проведения биологической пробы и отсутствия аллергической реакции в/в капельно вводили 400 мл Перфторана в течение 12 часов, со скоростью 4–6 капель в минуту.

В контрольную (II) группу ( $n=78$ ) были включены больные, которым одновременно с тромболизисом Перфторан не вводили.

По полу, возрасту, площади и локализации поражения миокарда больные контрольной группы не отличались от основной.

При ТЛТ проводили тщательное наблюдение за самочувствием и объективными данными больного.

Нарушения сердечного ритма диагностировали методом электрокардиографического (ЭКГ) мониторинга как при визуальном контроле в палате интенсивной терапии с записью выявленных изменений на регистраторе в течение минимум 3 суток, так и при плановых ежедневных осмотрах больного и регистрациях стандартной ЭКГ.

Учитывали рецидивы болевого синдрома.

## Результаты

В ходе исследования оценивалось наличие или отсутствие клиники РПС, в первую очередь нарушений сердечного ритма. Наблюдались следующие нарушения ритма: желудочковая экстрасистолия (ЖЭ), синусовая тахикардия, синусовая брадикардия, фибрилляция желудочков (ФЖ).

В основной группе отмечено снижение числа рецидивов ангинозных приступов как проявлений РПС по сравнению с контрольной группой, что, по-видимому, связано с основной функцией Перфторана – способностью переносить кислород. В I группе повторное введение обезболивающих препаратов потребовалось у

2 больных (4,4%), в то время как во II группе – у 30 больных (25%) ( $p<0,05$ ).

РПС имел место у 26 больных основной группы (56,5%) и у 100 больных – контрольной (83,3%) ( $p=0,01$ ), т.е. у 126 больных (76%) из 166, включенных в исследование.

Наиболее часто РПС проявлялся в виде ЖЭ – всего у 94 больных, включенных в исследование (57%).

Введение в/в Перфторана одновременно с началом ТЛТ и продолжение его введения во время тромболизиса снижало частоту реперфузионных аритмий и их тяжесть в I группе на 26,8% ( $p=0,01$ ): не было ни одного эпизода ФЖ в отличие от II группы – 18 случаев (15%) ( $p<0,005$ ). Наиболее частым видом реперфузионных аритмий оставалась ЖЭ, частота которой также эффективно снижалась при применении Перфторана.

При оценке частоты развития нарушений ритма как проявлений РПС обнаружены следующие закономерности: РПС проявился в виде ЖЭ у 18 (39,1%) больных I группы и у 76 (63,3%) II ( $p<0,05$ ); синусовой тахикардии у 16 (34,7%) больных I группы и 26 (21,7%) II ( $p>0,05$ ); синусовой брадикардии у 2 (4,4%) больных I группы и 26 (21,7%) II ( $p<0,005$ ); ФЖ в основной группе отсутствовала, в группе контроля зафиксировано 18 (15%) случаев ( $p<0,005$ ).

Таким образом, у подавляющего большинства больных был отмечен профилактический антиаритмический эффект Перфторана. Препарат существенно уменьшал количество сердечных аритмий, возникающих в период реперфузии у больных ОИМ. Отсутствие достоверных различий по частоте развития синусовой тахикардии, возможно, связано с малым числом наблюдений. С практической точки зрения важно отметить, что Перфторан, при введении его одновременно с ТЛТ, предупреждал возникновение опасных для жизни аритмий, таких как ФЖ. Другие нарушения сердечного ритма и проводимости реперфузионного характера, которые представляют меньшую опасность для жизни больных, например синусовая брадикардия, также подавлялись введением Перфторана.

## Обсуждение

Наблюдение за пациентами, получавшими системную ТЛТ, лишнее подтвердило большую частоту развития РПС у больных ОИМ, в настоящем исследовании – в 76% случаев

у больных развился РПС в виде различных нарушений сердечного ритма – ЖЭ, синусовая брадикардия, синусовая тахикардия, ФЖ. Впервые показано, что на фоне применения Перфторана достоверно отмечается снижение частоты развития РПС на 26,8% ( $p=0,010$ ), а также отдельных его проявлений – ЖЭ на 24,2% ( $p<0,04$ ), синусовой брадикардии на 17,3% ( $p<0,005$ ). ФЖ в основной группе отмечено не было, в отличие от контрольной, где она наблюдалась в 15% случаев РПС ( $p<0,005$ ). Полученные данные свидетельствуют о более благоприятном течении РПС у больных ОИМ при использовании Перфторана. По-видимому, снижение частоты возникновения ЖЭ приводит, как следствие к отсутствию ФЖ в основной группе, а, соответственно, должно снижать количество летальных исходов. Уменьшение числа рецидивов ангинозных приступов при лечении Перфтораном

одновременно с ТЛТ является благоприятным признаком, т.к. влияет на ограничение зоны некроза.

Все вышеизложенное позволяет рекомендовать больным острым Q-ИМ лечение Перфтораном одновременно с ТЛТ.

### Выводы

РПС встречается с частотой  $> 80\%$  среди больных острым Q-ИМ, на фоне проведения ТЛТ. Наиболее частыми проявлениями РПС являются нарушения сердечного ритма – ЖЭ и рецидивы болевого синдрома.

Использование в лечении острого Q-ИМ Перфторана наряду с ТЛТ достоверно снижало частоту развития всех проявлений РПС, в т.ч. привело к отсутствию ФЖ.

Назначение Перфторана показано при лечении острого Q-ИМ одновременно с ТЛТ.

### Литература

1. Воробьев С.И. Уменьшение деструктивного действия фосфолипазы A2 эмульсией перфторуглеродов на модели изолированного сердца. Перфторуглеродные активные среды для медицины и биологии. Пушино «ОНИ РАН» 1993; 186-9.
2. Голиков А.П., Руднев Д.В. Реперфузионный синдром при тромболитической терапии инфаркта миокарда. Кардиология 1989; 11: 66-70.
3. Ладиллов Ю.В. Изучение кардиопротекторных свойств эмульсии перфторуглеродов при острой ишемии миокарда. Автореф дисс канд биол наук. Москва 1991.
4. Максимов И.В. Диагностика, профилактика и лечение реперфузионного синдрома при остром инфаркте миокарда. Автореф дисс докт мед наук. Томск 2000.
5. Семиголовский Н.Ю., Оболенский С.В., Рыбкин М.П. и др. Сравнительная оценка эффективности 10 антигипоксических средств в остром периоде инфаркта миокарда. Международ мед обзоры 1994; 5: 334-8.
6. Симхович Б.З., Мерена Д.В., Хачи Х.Б. и др. Влияние нового структурного аналога гамма-бутиробетаина – 3=(2,2,2-триметилгидразоний) пропионата на содержание карнитина, карнитинзависимое окисление жирных кислот и некоторые показатели энергетического обмена в миокарде. Вop мед хим 1986; 4: 72-6.
7. Сыркин А.Л. Инфаркт миокарда. Москва «МИА» 1996.
8. 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). JACC 2004; 44: 671-719.
9. Datta S, Das D, Engelman R, et al. Enhanced myocardial protection by Nicotinic Acid, an antipolytic compound: mechanism of action. Basic Res Cardiol 1989; 84: 63-76.
10. Diaz R, Paolasso E, Piegas L, et al. Metabolic modulation of acute myocardial infarction: the ECLA Glucose Insulin Potassium Pilot Trial. Circulation 1998; 98: 2227-34.
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: 1537-46.
12. 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: 1152-6.
13. Steapool PW. The pharmacology of dichloroacetate. Metabolism 1989; 38: 1124-44.
14. Teo K, Yusuf S, Furberg D, et al. Effects of prophylactic antiarrhythmic drug therapy in acute myocardial infarction. JAMA 1993; 270: 1589-95.
15. 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: 1138-42.

Поступила 30/03-2006