

А. А. АБИНДЕР, В. Д. ТОПОЛЯНСКИЙ

ПРИМЕНЕНИЕ СЕРДЕЧНЫХ ГЛИКОЗИДОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО НАРУШЕНИЯ КОРОНАРНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ (Клинико-экспериментальное исследование)

Препараты группы дигиталиса на протяжении последних 100 лет являются основным лекарственным средством, используемым при терапии хронической сердечной недостаточности. С помощью зондирования желудочков сердца у больных, страдающих декомпенсацией сердечной деятельности, установлено, что введение сердечных гликозидов сопровождается увеличением ударного и минутного объема, параллельно от мечается снижение конечнодиастолического внутрижелудочкового давления [6—8, 12, 14, 18].

Однако весьма актуальный вопрос о показаниях к применению сердечных гликозидов при экстренной терапии аварийно возникающего нарушения сократительной способности сердечной мышцы, состояния, имеющего в своей основе острое ишемическое поражение миокарда, до сих пор не решен.

Одни авторы [1—3, 16] рекомендуют применять сердечные гликозиды только в тех случаях, когда клиническая картина течения болезни осложняется падением артериального давления; другие [5, 10, 13, 15, 17] считают неправильным назначение препаратов группы дигиталиса больным, страдающим острым нарушением коронарного кровообращения, вне зависимости от выраженности декомпенсации сократительной функции миокарда, и аргументируют это отсутствием в подавляющем большинстве случаев положительного инотропного эффекта.

Тщательный анализ большого клинического материала показал неэффективность применения сердечных гликозидов при остром инфаркте миокарда, осложненном отеком легких [4, 9, 17].

Мы попытались выяснить целесообразность и показания к применению сердечных гликозидов у больных с острым нарушением коронарного кровообращения.

Под нашим наблюдением в условиях скорой медицинской помощи находились 110 больных острым инфарктом миокарда, осложненным отеком легких. Гипертонической болезнью страдали 74,2% больных, хронической коронарной недостаточностью—81,5%; инфаркт миокарда в анамнезе имел место у 55% больных, сердечная астма—у 12% больных.

У большинства больных отмечался тяжелый болевой синдром, продолжительностью обычно не менее 2—5 час. Боль локализовалась, как правило, за грудиной или в области сердца и иррадиировала в левую лопатку, левое плечо, шею, язык, нижнюю челюсть. Лишь у 7 больных

интенсивность болевого синдрома была незначительной, и заболевание начиналось непосредственно с развития отека легких.

У всех 110 больных наблюдалась выраженная симптоматика отека легких. Как правило, у больных наблюдалась тахикардия до 100—120 ударов в минуту. У 8 больных на ЭКГ была зарегистрирована пароксизмальная тахикардия.

У 65 больных инфарктом миокарда отек легких развивался на фоне нормального (для данного больного) или повышенного АД. У 45 больных отек легких сочетался с кардиогенным шоком, отмечались выраженные периферические признаки последнего и резкая гипотония, у 16 больных АД аускультативным методом не определялось.

Внутривенное введение строфантина у 105 больных не дало терапевтического эффекта, продолжалось тахипноэ, количество и локализация влажных хрипов в легких не изменились, продолжалось выделение пенистой мокроты, а в случаях, когда инфаркт миокарда осложнялся кардиогенным шоком, артериальное давление не повышалось.

Необходимо отметить, что некоторое субъективное улучшение состояния больного наступало, когда инфаркт миокарда, помимо отека легких, осложнялся пароксизмом синусовой или суправентрикулярной экстрасистолической тахикардии. В этих случаях введение сердечных гликозидов, вызывающее уменьшение числа сердечных сокращений с 120—160 до 100—120 уд/мин., предотвращало или значительно задерживало дальнейшее развитие сердечной недостаточности, так как переводило сердце на режим энергетически более экономного функционирования. Мы решили провести физиологический эксперимент для более углубленного изучения характера влияния сердечных гликозидов на сократительную деятельность сердца в условиях острого нарушения коронарного кровообращения.

Опыты проводились на кроликах породы «шиншилла», весом 2,5—3,5 кг. С целью оценки динамики изменения сократительной функции миокарда левого желудочка производилась одновременная катетеризация полости левого желудочка и бедренной артерии. Один канал зонда, вводимого в левый желудочек, использовался для регистрации внутрижелудочкового давления, а другой, оканчивающийся резиновой манжеткой,—для нагнетания теплого физиологического раствора, заполняющего манжетку. Таким образом осуществлялась полная абтурация восходящего отдела аорты. Давление регистрировали с помощью индукционных электроманометров модели «Ваговаг». Оба гемодинамических показателя записывались параллельно с I, III и одного из грудных отведений ЭКГ на 6-канальном чернильнопишущем полиграфе «Альвар».

В серии экспериментов (5 животных) изучалось влияние сердечных гликозидов на фазовую структуру сердечного цикла и функциональный резерв у животных с острым нарушением коронарного кровообращения. Во II серии экспериментов (6 животных) исследовалось влияние сердечных гликозидов на сократительную деятельность миокарда у кроликов, которым за 24—26 дней до опыта производилась перевязка коронарной

артерии. В обеих сериях опытов перевязка нисходящей ветви левой коронарной артерии производилась на границе верхней и средней трети. Строфантозид-К вводился внутривенно из расчета 25—30 γ /кг веса животного.

У животных I серии острая экспериментальная ишемия миокарда сопровождалась умеренным снижением максимальной величины внутрижелудочкового давления ($0,05 < P < 0,1$). Изменения фазовой структуры систолической части сердечного цикла и функционального резерва носили статистически недостоверный характер. Введение строфантозида-К сопровождалось статистически достоверным ($P < 0,05$) урежением частоты сердечных сокращений, тогда как показатели, характеризующие сократительную деятельность и резервные контрактильные возможности сердечной мышцы, не претерпевали существенных изменений (табл. 1—I серия).

У кроликов II серии опытов исходные показатели сократительной способности миокарда левого желудочка статистически достоверно не отличались от данных, полученных в опытах на интактных животных. Введение сердечного гликозида так же, как и в опытах с острым инфарктом, приводило к достоверному замедлению сердечного ритма. В отличие от данных, полученных в I серии экспериментов, введение строфантозида-К животным, у которых перевязка коронарной артерии производилась за 4 недели до опыта, вызывало некоторое увеличение функционального резерва (табл. 1—II серия).

Так как величина функционального резерва, в конечном счете, зависит от количества актомиозиновых связей, которые одномоментно могут возникнуть в миокарде желудочков, а также от интенсивности напряжения, которое может развить каждая такая связь, то на основе полученных данных можно прийти к выводу, что введение строфантозида-К на фоне остро возникшего постинфарктного снижения сократительной функции миокарда не сопровождается компенсаторным увеличением в интактном миокарде ни числа активно взаимодействующих центров, ни повышением тянущего усилия, генерируемого каждой областью взаимодействия в отдельности.

Анализируемый в настоящей работе клинический материал и результаты наших экспериментов острого нарушения коронарного кровообращения позволяют заключить, что в условиях остро возникающей ишемии миокарда применение сердечных гликозидов не дает желаемого терапевтического эффекта. Ареактивность к сердечным гликозидам, наблюдаемая при остром ишемическом поражении сердечной мышцы, ставит под сомнение целесообразность гликозидотерапии в тех случаях, когда инфаркт миокарда клинически не осложняется возникающей вторично недостаточностью кровообращения.

Оценивая результаты применения строфантозида-К в опытах, проводимых на животных с хроническим нарушением коронарного кровообращения, можно констатировать, что действие гликозидов на сердечную мышцу, работающую длительный срок в условиях повышения удельной

нагрузки, падающей на единицу объема сократительного миокарда, сопровождается некоторым увеличением функционального резерва альтерированного миокарда.

Анализируя механизм кардиотонического действия сердечных гликозидов, необходимо подчеркнуть, что исключительно важной особенностью фармакодинамического эффекта соединений этой группы является непосредственный характер действия препаратов группы наперстянки на миокард. Исследования последних лет легли в основу гипотезы, согласно которой влияние сердечных гликозидов на сократимость миокарда в основном осуществляется путем воздействия на мембранную АТФ-азу — фермент, играющий ключевую роль в транспортной системе переноса K и Na через клеточную мембрану.

На основании того, что увеличение внеклеточной концентрации K способствует более интенсивному проникновению ионов Ca в цитоплазму мышечного волокна, а увеличение цитоплазматической концентрации Na способствует более полному выходу ионизированного Ca из саркоплазматического депо, можно полагать, что ионные сдвиги, возникающие в результате торможения сердечными гликозидами мембранной АТФ-азы, неизбежно должны сопровождаться нарастанием внутриклеточной концентрации ионизированного Ca и, как следствие этого, интенсификацией скорости сокращения и силы, развиваемой укорачивающейся сердечной мышцей. Если ограничиться отмеченными выше представлениями о механизме инотропного действия сердечных гликозидов, то вопрос о причине стойкой ареактивности миокарда, пораженного острым ишемическим некрозом, к кардиотоническому действию гликозидов остается открытым. Однако, если учесть, что контрактильный процесс имеет в своей основе хемомеханическую трансформацию энергии, аккумулированной в АТФ, можно сделать некоторые предположения относительно патогенетического механизма строфантиновой рефрактерности сердца, пораженного инфарктом.

В то время как участок сердечной мышцы, находящийся в зоне ишемии, практически утрачивает способность развивать сократительное усилие, в клетках интактного миокарда еще отсутствуют ультраструктурные и метаболические изменения, которые могут служить объектом терапевтического действия сердечных гликозидов. В частности, внутриклеточная концентрация макроэргических соединений, как и АТФ-азная активность актомиозина, существенно не отличается от нормы. Однако в дальнейшем, в процессе компенсаторной гиперфункции оставшейся интактной части сердечной мышцы, в мышечных волокнах могут возникнуть структурные и обменные изменения, фармакологическое устранение которых внешне должно проявиться в виде усиления сердечных сокращений. Такой точкой приложения инотропного действия сердечных гликозидов может стать релаксационная система миокардиальных волокон, регулирующая степень диастолического расслабления сердечной мышцы.

В условиях внутриклеточного энергетического дефицита эта систе-

Таблица 1

Влияние однократного введения строфантина на длительность фаз сердечного цикла и на сократительную функцию сердечной мышцы у животных с острой и хронической экспериментальной ишемией миокарда

Серия опытов	Число наблюдений	Момент снятия показателей	Ритм (число уд./мин)	Внутрижелудочковое давление (мм рт. ст.)	Фаза асинхронного сокращения (мсек)	Фаза изометрического сокращения (мсек)	Период изгнания (мсек)	Функциональный резерв
I	5	Исходный фон	250 ± 20	115 ± 10	30 ± 5	18 ± 6	110 ± 10	$1,67 \pm 0,20$
	5	Через 30 минут после перевязки коронарной артерии	250 ± 15	98 ± 12	32 ± 8	20 ± 4	105 ± 15	$1,53 \pm 0,21$
	5	Через 10 минут после внутривенного введения строфантозида-К	210 ± 10	105 ± 10	28 ± 6	20 ± 5	108 ± 10	$1,53 \pm 0,15$
II	6	Исходный фон	240 ± 15	110 ± 15	38 ± 6	20 ± 4	105 ± 10	$1,64 \pm 0,15$
	6	Через 10 минут после внутривенного введения строфантозида-К	210 ± 20	108 ± 20	34 ± 8	18 ± 8	110 ± 15	$1,82 \pm 0,20$

ма может первоначально осуществлять компенсаторное увеличение пресистолической длины гиперфункционирующего мышечного волокна, интенсифицируя, таким образом, силу сердечных сокращений благодаря включению механизма Франка-Старлина. Однако на определенном этапе развития патологического процесса повышение функциональной активности релаксационной системы, носящее первоначально адаптационный характер, может стать чрезмерным, что неизбежно приведет к перерастяжению мышечного волокна и к снижению его контрактильной способности. В этой ситуации введение сердечных гликозидов, блокирующих расслабляющую систему саркомеров [11], может восстановить оптимальное соотношение между исходной длиной мышечного волокна и падающей на миокард гемодинамической нагрузкой.

В ы в о д ы

1. Применение сердечных гликозидов при лечении больных, страдающих острым нарушением коронарного кровообращения, не осложненным декомпенсацией сердечной деятельности, не имеет достаточного клинического и физиологического основания.

2. У больных острым инфарктом миокарда, сопровождающимся коллапсом и нарушением гемодинамики в малом круге кровообращения, применение сердечных гликозидов показано особенно в тех случаях, когда, помимо циркуляторных нарушений, ишемический некроз сердечной мышцы осложняется пароксизмом синусовой или суправентрикулярной экстрасистолии.

І ММИ им. И. М. Сеченова,
Московская городская станция
скорой помощи

Поступило 4/VI 1969 г.

Ա. Ա. ԱՔԻՆԴԵՐ, Վ. Դ. ՏՈՊՈԼՅԱՆՍԿԻ

ՍՐՏԱՅԻՆ ԳԼՅՈՒԿՈՋԻԴՆԵՐԻ ԿԻՐԱՌՈՒՄԸ ՊՍԱԿԱԶԵՎ ԱՐՅԱՆ
ՇՐՋԱՆԱՌՈՒԹՅԱՆ ՍՈՒՐ ԽԱՆԳԱՐՄԱՆ ԺԱՄԱՆԱԿ

Ա. մ փ ո փ ո լ

Սրտային գլյուկոզիդները մաքսիմալ թերապևտիկ ազդեցութիւն են ունենում այն հիվանդների մոտ, որոնց մոտ ցիրկուլատոր խանգարումների հետ մեկտեղ սրտամկանի իշեմիկ նեկրոզը բարդացել է սինուսային կամ վերփոքային տիպի պարոքսիզմալ տախիկարդիայով: Գլյուկոզիդների ազդեցութիւնը այդպիսի սրտամկանի վրա, որը երկար ժամանակ աշխատում է հանգուցային գերբեռնվածութեան պայմաններում, ուղեկցվում է փոփոխված սրտամկանի էնոտրոպիզմի մեծացումով:

A. A. ABINDER, V. D. TOPOLIANSKY

APPLICATION OF HEART GLUCOSIDES IN TREATING ACUTE
DISORDERS OF CORONARY CIRCULATION

S u m m a r y

Heart glucosides produced a maximal therapeutic effect in patients in whom, apart from circulatory disorders, the ischemic necrosis of the myocardium was aggravated by paroxysm of sinus or supraventricular extrasystolic tachycardia. The effect of glycosides on the myocardium, working for a long time under an increased specific load per unit of a contractile myocardium, is accompanied by a greater inotropism of the altered myocardium.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Вогчал Б. Е. Очерки клинической фармакологии. М., 1965.
2. Лукомский П. Е., Тареев Е. М. Советская медицина. 1957, 1, 3.
3. Сумароков А. В. Советская медицина. 1957, 1, 5.
4. Луизада А. А., Роуа Л. М. Лечение острых сердечно-сосудистых нарушений. М., 1964.
5. Abendroth H. Klinische Wochenschrift. 1953, 21/22, 495.
6. Bing R. S., Marast F. M., Draper A., Hiembecker R., Daley R., Jerard R., Calazol P. Circulation, 1950, 2, 3, 513.
7. Bloomfield R. A., Rapoport B., Milnor J. P., Long W. K., Mebane J. G. Journ. Clin. Invest., 1948, 27, 4, 588.
8. Ferrer M. J., Harvey R. M., Cathcart R. M., Webster C. A., Richards D. M., Cournand A. Circulation, 1950, 1, 1, 161.
9. Festl M. R., Musiker S., Lutsada A. A. Journ. Appl. Physiology, 1960, 5, 1, 83.
10. Hochrein M., Schleicher J. Medizinische Wochenschrift, 1958, 12, 456.
11. Lee K. S., Yu D. H. Journ. Pharmacol. exp. Therap. 1965, 148, 2, 277.
12. Murphy I. Circulation, 1964, 30, 3, 358.
13. Sampson J. J., Hutchinson I. C. Prog. Cardiovasc. Dis., 1967, 10, 1, 1.
14. Sarnoff S. I., Gilmore I. P., Wallace A. G., Skimner N. S., Mitchell I., Daggett W. M. Am. Journ. Med., 1964, 37, 1, 3.
15. Shillingford I., Thomas M. Progr. Cardiovasc. Dis. 1967, 9, 6, 571.
16. Shubin H., Well M. H. Prog. Cardiovasc. Dis. 1967, 10, 1, 30.
17. Uthgenannt H. Med. Klin. 1964, 59, 44, 1738.
18. Wollhelm E. Acta Cardiol. (Brux), 1965, 20, 5, 403.