

КАРДИОЛОГИЯ

УДК 616.12–005.4+616.12–009.3]:615

Б. Г. Пушкарев, З. З. Надирадзе

АКТИВАЦИЯ ГАМК-ЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ДЕНЕРВАЦИЯ СЕРДЦА В ЗАЩИТЕ ОТ ИШЕМИЧЕСКИХ И РЕПЕРFUЗИОННЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ МИОКАРДА

Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии ВСНЦ СО РАМН, Иркутск
Государственная областная клиническая больница, Иркутск

Установленные факты указывают на роль активации ГАМК-ергической тормозной системы в стресс-лимитирующем действии путем предупреждения гиперактивации пула нейронов центров вегетативной нервной системы, подкорковых структур головного мозга. Затрудняется реализация отраженной патогенной эфферентной импульсации с подкорковых центров на ишемизированное сердце. Органосохраняющая функция модулированной ГАМК-системы предотвращает гибель миокардиоцитов в периоде аноксии и реперфузии миокарда после его глобальной ишемии. Антиаритмогенное действие также обеспечивается при защите ишемизированного миокарда препаратами, одновременно блокирующими адрено- и холинорецепторы сердца. Экспериментальные и клинические исследования по предупреждению осложнений острой ишемии подтверждают результаты по отсутствию аритмий высоких градаций при абсолютной децентрализации, денервации сердца.

Сформулирована концепция центрального механизма возникновения ишемического аритмогенеза.

Ключевые слова: механизм, предупреждение ишемических аритмий сердца

Известно, что острая очаговая ишемия миокарда в 95% случаев осложняется нарушениями ритма, зачастую ведущими в первые часы и сутки заболевания к смертельным исходам.

Современные концепции аритмогенеза рассматривают патогенез нарушений ритма с позиций местных миокардиальных и электрофизиологических изменений. На основании концепций создаются и подбираются антиаритмические препараты, действие которых направлено на блокирование механизмов, нарушающих ритм сердца. Однако использование средств этого класса способствует возникновению более тяжелых аритмий. Таким действием обладают многие антиаритмические препараты. Защита тотально ишемизированного миокарда при операциях на сухом сердце в условиях искусственного кровообращения также осуществляется на миокардиальном уровне с помощью холодовой кардиоплегии [6, 7].

Среди методов, предупреждающих осложнения при острой ишемии миокарда, отсутствуют способы защиты подкорковых структур мозга лекарственными препаратами. Вместе с тем общеизвестны аритмогенные влияния структур головного мозга. Опухоли, нарушения мозгового кровообращения в клинике, электрофизиологические и химические методы раздражения подкорковых структур в эксперименте вызывают тяжелые аритмии [5, 6].

Все эти факты инициировали экспериментальные и клинические исследования по выяснению участия структур головного мозга (СГМ) в аритмогенезе и других осложнений при острых ишемиях миокарда [2, 3].

Методика. Экспериментальный блок исследований. Операции проводились на 94 беспородных собаках в условиях премедикации 2% раствором морфия – 0,25 мл/кг и анестезии Барбиталом 6,5% раствором – 0,03 г/кг под искусственной вентиляцией легких аппаратом РО-2 или РО-3. Хирургическое вмешательство выполнялось с целью получения функционирующего сердечно-легочного комплекса (СЛК) и его сохранения по методу Робичека. Демпфирующий сосуд, соединенный катетером с культей аорты, поддерживал артериальное давление на уровне 80 мм рт. ст. СЛК или оставляли в теле погибшего животного, или помещали в камеру, обеспечивающую его жизнедеятельность. На СЛК моделировалась острая ишемия миокарда (ОИМ) перевязкой всей передней нисходящей ветви левой венечной артерии (ПНВ ЛВА). Моделирование ОИМ осуществлялось также на полностью децентрализованном сердце животного в условиях аноксической смерти головного мозга. Для этой цели проводилось канюлирование плечеголовной артерии катетером, соединенным с емкостью для демпфирования резкого повышения артериального давления, возникающего после пере-

вязки сосудов шеи, с последующим лигированием ПНВ ЛВА через 15–20 и 30 минут.

Для провокации ишемических аритмий использовались разработанные тесты нагрузки на СЛК с ОИМ:

1. Повышение артериального давления в культе аорты до 200 мм рт. ст. путем подъема демпфирующего сосуда;

2. Увеличение объема циркулирующей крови способом присоединения СЛК к большому кругу кровообращения реципиента по методике подключения аппарата искусственного кровообращения (ИК) с полным сердечно-легочным обходом. Пропульсивная деятельность сердца в СЛК значительно увеличивалась из-за отключения из общей гемодинамики сердца и легких реципиента.

С целью выяснения антиаритмических свойств препаратов на 59 собаках моделировалась ишемическая фибрилляция желудочков через 1,5–7 минут после лигирования ПНВ ЛВА. Снимался зажим с сосуда, восстанавливался венозный кровоток, появляющаяся мелковолнистая фибрилляция массажем переводилась в крупноволнистую, и последующая дефибрилляция разрядом в 1–1,5 кВ восстанавливала синусовый ритм и гемодинамику. Как показали эксперименты при повторном лигировании фибрилляция желудочков возникала в тот же интервал времени, что и в первый раз. Таким образом, каждое животное служило контролем для повторного лигирования, но уже в условиях введения препарата для выяснения его превентивного антиаритмического свойства.

Исследуемыми препаратами были оксибутират натрия (ГОМК) и β -адрено-, Н-М-холиноганглиоблокаторы. ГОМК (50–70 мг/кг) вводился за 25 и 10 минут до повторного лигирования в различные сосудистые бассейны: внутривенно, в об-

щую сонную артерию и полость левого желудочка. Адрено- и холиноблокаторы (обзидан – 0,00007 г/кг; атропин – 0,000014 г/кг; пентамин – 0,002 г/кг) вводились внутривенно и в полость левого желудочка в строгой последовательности за 30 и 10 минут до повторного лигирования.

Основными показателями были электрокардиографические данные. У СЛК электрограмма снималась с помощью специальных электродов, введенных в перикард на уровне ушек сердца и передних поверхностей желудочков. Определялись газы крови и показатели кислотно-основного равновесия. Забор венозной крови осуществлялся из правого предсердия СЛК. Показатели определялись на аппарате МИКРОАСТРУП фирмы “Radiometer” (Дания). Для гистологических и ферментативных исследований брали кусочки из правого и левого желудочков сердца и легких. В исследованиях по предупреждению аритмогенеза препаратами, деиннервирующими сердце, определялась гемодинамика с замером давления во всех полостях сердца, аорте и легочной артерии на аппарате МИНГОГРАФ-34 (Elema Schonander). Вычислялись индексы сокращения и расслабления, dP/dT (максимальная и минимальная скорости прироста давления).

Клинический блок исследований выполнен на основе анализа результатов обследования и лечения 64 пациентов, оперированных на базе Иркутского межобластного кардиохирургического центра по поводу порока митрального клапана или ишемической болезни сердца. В зависимости от основного заболевания и примененной технологии противоишемической защиты миокарда пациенты были разделены на 5 групп (табл. 1).

Во 2-й и 5-й группах пациентов дополнительно с фармакоологической кардиоopleгией осуществлялась защита структур головного мозга оксибутиратом натрия, вводимого в восходящую часть дуги аорты

Таблица 1

Распределение пациентов на группы в зависимости от заболевания и примененной технологии противоишемической защиты миокарда

№ группы	Число пациентов	Основное заболевание	Вид операции	Технология ЗМ
1	11	Сочетанный митральный порок	ПМК	Антеградная ФХКП
2	9	Сочетанный митральный порок	ПМК	Антеградная ФХКП + активация ГАМК-ергической тормозной системы мозга (комплексная ЗМ)
3	19	ИБС	АКШ	Антеградная ФХКП
4	14	ИБС	АКШ	Комбинированная анте- и ретроградная ФХКП с тепловой кровяной ретроградной реперфузией миокарда
5	11	ИБС	АКШ	Комбинированная анте- и ретроградная ФХКП с тепловой кровяной ретроградной реперфузией миокарда + активация ГАМК-ергической тормозной системы мозга (комплексная ЗМ)

Примечание. ПМК – протезирование митрального клапана; ЗМ – защита миокарда; ФХКП – фармакоологическая кардиоopleгия; АКШ – аортокоронарное шунтирование.

сразу после начала искусственного кровообращения до пережатия аорты. Продолжительность введения 70–100 мг/кг препарата составила 10 минут. Об эффективности защиты миокарда от ишемического повреждения в раннем постперфузионном периоде судили на основании сравнительного анализа клинических критериев, показателей центральной гемодинамики пациентов, результатов качественного определения тропонина Т в крови. Эффективность применения оксипутирата натрия со стандартной фармакохолодовой кардиopleгией выясняли: антиаритмогенное действие – самостоятельным восстановлением сердечной деятельности в постокклюзионном периоде, наличием или отсутствием транзиторных нарушений ритма и поперечной атриовентрикулярной блокады, необходимостью применения временного водителя ритма и его продолжительности, антифибрилляторным действием со спонтанным восстановлением ритма сердца после снятия зажима с аорты. Дополнительно оценивали сократительную деятельность сердца в раннем реперфузионном периоде по времени параллельного ИК до восстановления адекватной сердечной деятельности, дозировке инотронных препаратов и длительности их применения в послеоперационном периоде.

Измерялись показатели центральной гемодинамики. Повреждения миокардиоцитов выясняли определением тропонина Т в крови через 3 часа после возобновления коронарного кровотока. Проводился расчет сравнительного риска неблагоприятных исходов в соответствии с рекомендациями CONSORT [4], определяли снижение относительного и абсолютного риска неблагоприятного исхода [1]. Статистическая обработка проводилась методом вариационной статистики по Стьюденту и критерию Манна–Уитни.

Результаты. С помощью экспериментальных исследований [3] выяснены наиболее благоприятные условия содержания СЛК со стандартным режимом его функционирования. Стабилизация работы сердца в камере достигалась ко второму часу его автономной жизнедеятельности в полиглюкине при $t = 34\text{--}35^\circ\text{C}$. Аутоперфузия СЛК проводилась собственной кровью с незначительной гемодилюцией полиглюкином (7–10 мл), вводимым внутривенно животному перед выделением комплекса.

Моделирование ОИМ проводилось через час с момента консервации СЛК путем лигирования ПНВ ЛВА с перевязкой всех ее коллатералей. Ожидаемые аритмии, в том числе фибрилляция желудочков в течение от 1,5 до 5 часов наблюдения, не возникали. Электрограмма СЛК регистрировала нарастающую острую ишемию передней стенки левого желудочка. Все используемые тесты нагрузки СЛК с ОИМ для получения ишемических аритмий на децентрализованном сердце также не вызывали возникновения нарушений ритма, в то время как моделирование ОИМ на животном

сопровождалось фибрилляцией желудочков через 1,5–7 минут.

Дальнейшие исследования проводились на животных с аноксической гибелью головного мозга.

Моделирование ОИМ через 30 минут с момента перевязки сосудов шеи, снабжающих головной мозг, не вызывало фибрилляцию желудочков, в то время как интервал в 15 минут не предупреждал аритмии высоких градаций.

При выяснении влияния на аритмогенез транзиттера мозговых структур ГОМК вводимого перед перевязкой ПНВ ЛВА, был использован метод, позволяющий на одном животном поставить контроль и опыт. Введение животным ГОМК внутривенно за 30 или внутрикаротидно за 15 минут до повторной перевязки ПНВ ЛВА не предотвращало возникновение фибрилляций желудочков. При инфузии внутрикаротидно или в полость левого желудочка за 30 минут до повторного моделирования ОИМ был выявлен антиаритмогенный, антифибрилляторный превентивный эффект ГОМК в 100 % случаев.

Перед тем как поставить эксперименты по выяснению антифибрилляторного действия препаратов, денервирующих сердце, было выяснено их влияние на интактное сердце: оказалось, что введение внутривенно атропина, обзидана и пентамина снижало показатели гемодинамики, которые были достаточно высокими под влиянием анестетика калипсола. Препарат повышал давление в левом желудочке на 20–30 % и увеличивал его присасывающую функцию. В условиях введения препаратов, блокирующих рецепторы сердца, орган, не обремененный острой ишемией миокарда на протяжении 40 минут, под действием препаратов отвечал снижением всех изучаемых показателей: dp/dt , давление в полостях сердца, легочной артерии. К 60 минутам нарастала тенденция к восстановлению гемодинамики сердца.

Для изучения превентивного антифибрилляторного действия фармпрепаратов, блокирующих адрено- и холинорецепторы сердца до моделирования ОИМ, так же как и в опытах с ГОМК, одни и те же животные использовались и в контроле, и в опыте. Результаты показали надежное превентивное действие препаратов при их внутривенном введении или в полость левого желудочка до 25–30 минут моделирования ОИМ. Уменьшение интервала не предупреждало возникновение фибрилляций желудочков.

В клиническом блоке исследований [2] результаты применения ГОМК при комплексной защите миокарда от реперфузионных нарушений ритма у пациентов с ПМК и реваскуляризации миокарда в условиях ИК представлены в табл. 2 и 3.

Проводилась сравнительная оценка качества защиты ишемизированного миокарда по времени использования средств, поддерживающих гемодинамику после протезирования митрального клапана и реваскуляризации миокарда (табл. 4 и 5).

Таблица 2

Клинические критерии эффективности защиты миокарда у пациентов при протезировании митрального клапана

Критерий	Группы пациентов	
	1 (n=11)	2 (n=9)
Самостоятельное восстановление сердечной деятельности	5	4
Восстановление синусового ритма после снятия зажима с аорты	4	8*
Число попыток дефибрилляции**	1,5 0,62–3,7	1,0 0,48–2,2
Число больных, потребовавших прямого массажа сердца для восстановления электрической активности	5	—*
Число больных, нуждавшихся в ЭКС	9	5
Время ЭКС (мин)	10,0 –10,4–75,3	15,0 6,4–15,6

Примечание. * – значимые ($p < 0,05$) различия показателя по сравнению с группой клинического сравнения (1); ** – исключены пациенты, не нуждавшиеся в дефибрилляции для восстановления сердечной деятельности; ЭКС – электрокардиостимуляция.

Таблица 3

Клинические критерии эффективности защиты миокарда у пациентов после операции аортокоронарного шунтирования

Критерий	Группы пациентов		
	3 (n=19)	4 (n=14)	5 (n=11)
Самостоятельное восстановление сердечной деятельности, в т. ч. до снятия зажима с аорты	11	6	8
	0	1	4*
Транзиторные нарушения ритма	7	2	—*
Число больных, потребовавших дефибрилляции	8	8	3
Количество попыток дефибрилляции**	1,0 0,9–1,6	1,0 0,8–1,4	1,0 –1,2–4,5
Число больных, нуждавшихся в ЭКС	10	4	1*
Время ЭКС (мин)	15,0 11,0–24,8	7,5 –1,5–21,3	4 (абс. зн)

Примечание. * – $p < 0,05$ по сравнению с группой; ** – исключены пациенты, которым не потребовалось дефибрилляции.

Исследовали основные гемодинамические показатели. Содержание тропонина Т в группах больных с применением ГОМК было достоверно

Таблица 4

Качество защиты миокарда по времени использования средств, поддерживающих гемодинамику после протезирования митрального клапана

Критерий	Группы пациентов	
	1 (n=11)	2 (n=9)
Время параллельного ИК (мин)**	37,0 26,5–44,4	20,0* 13,4–29,2
Стартовая доза кардиотоника (мкг/кг·мин)	0,3 0,21–0,37	0,15* 0,12–0,20
Время инотропной поддержки (ч)**	24,0 15,7–55,4	26,0 16,0–53,8

Примечание. * – значимые ($p < 0,05$) различия показателя по сравнению с группой клинического сравнения (1); ** – исключены два пациента группы 1, у которых наступила смерть на столе.

Таблица 5

Качество защиты миокарда по времени использования средств, поддерживающих гемодинамику после аортокоронарного шунтирования

Критерий	Группы пациентов		
	3 (n=19)	4 (n=14)	5 (n=11)
Время параллельного ИК (мин)	42,0 38,6–55,1	20,0* 15,1–28,1	20,0* 14,2–34,2
Стартовая доза кардиотоника (мкг/кг·мин)	0,14 0,12–0,25	0,15 0,11–0,18	0,15 0,11–0,23
Время инотропной поддержки (ч)	48,0 31,6–116,2	36,0 27,8–37,4	22,0* ** 15,1–23,4

Примечание. * – значимые ($p < 0,05$) различия показателя по сравнению с группой 3; ** – $p < 0,05$ по сравнению с группой 4.

ниже, чем у пациентов с использованием только холодной кардиopleгии.

Оценка комплексной защиты миокарда свидетельствует о высокой клинической эффективности, выражающейся в снижении риска развития острой сердечной недостаточности как основной причины смерти в раннем постокклюзионном периоде.

Заключение. Абсолютное исключение центральной нервной системы из контура управления сердца с ОИМ на СЛК с нагрузочными тестами и на животном с аноксической смертью головного мозга показали решающее значение подкорковых структур в реализации ишемического аритмогенеза. На основании и в подтверждение центрального механизма ишемических фибрилляций желудочков была разработана эффективная превентивная терапия аритмий путем введения ГОМК в мозговое кровообращение, полость левого желудочка или в восходящий отдел аорты в эксперименте и

клинике. Фармакологическая денервация сердца атропином, обзиданом и пентамином надежно предупреждала ишемический аритмогенез. На основании исследований создана концепция о центральном механизме ишемических фибрилляций желудочков сердца. Была выявлена патологическая система, формирование которой начинается с афферентной импульсации от хемомеханорецепторов ишемизированного миокарда в центры вегетативной нервной системы. Возникают гиперактивные пулы нейронов, посылающие патогенную информацию по эфферентным путям на орган – мишень, сердце.

Защита ишемизированного и реперфузируемого миокарда должна проводиться комплексно с привлечением фармпрепаратов, затрудняющих реализацию отраженной патогенной импульсации с подкорковых центров на сердце.

ACTIVATION OF THE GAMMA-AMINO-OIL-ACID SYSTEM AND PHARMACOLOGICAL DENERVATION OF THE HEART IN THE PROTECTION AGAINST ISCHEMIC AND REPERFUSION DESTRUCTION OF THE MYOCARD

B.G. Pushkarev, Z.Z. Nadiradze

The established facts show the role of activating the Gamma-amino-oil-acid brake system into a stress-a limiting action-by means of preventing the hyperactivity of the neuron pull, vegetative nervous system centers, sub-cortex structures of the cerebrum.

Realization of the reflected pathogene efferent impulsation off the sub-cortex centers on the ischemic heart becomes

difficult. Organ-preserving function of the modulated Gamma-amino-oil-acid system prevents destruction of myocardiocytes during anoxia and reperfusion of the myocard after its global ischemia. Antiarrhythmogenic action is also provided under the protection of the ischemic myocard by preparations blocking the adreno and cholinoreceptors of the heart at the same time.

Experimental and clinical research for prevention of acute ischemic complications confirms results for the lack of high gradation arrhythmia under the absolute decentralization, denervation of the heart.

The conception of the central mechanism of the ischemic arrhythmogenesis arising has been formulated.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бащинский С.Е. // Междунар. журн. мед. практики. 1997. №1. С. 7–11.
2. Лаун Б. Внезапная сердечная смерть – проблема современной кардиологии // Кардиология. 1980. № 7. С. 35–44.
3. Надирадзе З.З. Активация ГАМК-ергической стресс-лимитирующей системы в защите миокарда при искусственном кровообращении: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Иркутск, 2000. 25 с.
4. Попов С.В., Гимрих Э.О., Пекарский В.В. Современные принципы лечения синдрома удлинённого интервала QT // Клиническая медицина. 1990. № 11. С. 8–12.
5. Пушкарев Б.Г. Исследование механизмов ишемических аритмий и фибрилляций желудочков сердца: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Иркутск, 1997. 49 с.
6. Руководство по кардиологии / Под ред. Е.И. Чазова М., 1990. № 11. С. 8–12.
7. Consort Group // JAMA. 1996. Vol. 276. P. 637–639.