



Использование гипотермии в терапевтических целях при лечении инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST в соответствии с современными данными от 2014 года

Kottowski Ł.*, Walczewski M.

Первое кардиологическое отделение, Варшавский медицинский университет, Варшава, Польша

Авторы:

Łukasz Kottowski, доктор медицинских наук, глава Польского реестра гипотермии (Polish Hypothermia Register); Первое кардиологическое отделение, Варшавский медицинский университет, Варшава, Польша;

Michał Walczewski, Первое кардиологическое отделение, Варшавский медицинский университет, Варшава, Польша.

Резюме

Терапевтическая гипотермия представляет собой современный метод лечения, включенный в рекомендации по кардиологии в 2012 г. Основной целью представленной работы является краткое изложение современной информации об использовании терапевтической гипотермии при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST (ИМ↑ST) по состоянию на 2014 г. В работе описана область применения данного метода в лечении ИМ и преимущества его использования, а также рассматриваются результаты экспериментов на животных и рандомизированных клинических исследований: COOL-MI, ICE-IT, RAPID MI-ICE, CHILL-MI, касательно гипотермического воздействия в рамках лечения ИМ↑ST. В заключение следует подчеркнуть, что результаты рандомизированных, контролируемых исследований свидетельствуют о безопасности использования терапевтической гипотермии у пациентов с ИМ↑ST, а также о наличии кардиопротективного эффекта у этой процедуры.

Ключевые слова:

Гипотермия, инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, сердечно-сосудистые заболевания, инфаркт, кардиопротекция, охлаждение

The rapеutic hypothermia in the treatment of myocardial infarction with ST-segment elevation – state of the art for 2014

Kottowski Ł.* , Walczewski M.

Authors:

Łukasz Kottowski, MD, PhD, Chair of the Polish Hypothermia Register; 1st Department of Cardiology, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland;

Michał Walczewski, MD, 1st Department of Cardiology, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland.

Abstract

Therapeutic hypothermia is a modern procedure introduced into the cardiology guidelines in 2012. The main purpose of this state of the art for 2014 is to summarize relevant information about the use of therapeutic hypothermia in ST-elevation myocardial infarction (STEMI). Authors describe the role and benefits of the procedure, and review animal models and randomized clinical trials (COOL-MI, ICE-IT, RAPID MI-ICE, CHILL-MI) relating to hypothermia in STEMI. In conclusion we emphasize that results from randomised controlled trials indicate safe use and a cardioprotective effect of therapeutic hypothermia in patients with STEMI.

Keywords

Hypothermia, STEMI, CVD, infarction, cardioprotection, cooling

Сокращения

ИМ↑ST – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST

ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография

СВ – сердечный выброс

УО – ударный объем

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

ЧСС – частота сердечных сокращений

Основополагающие принципы терапевтической гипотермии, включающие контролируемое снижение температуры тела до уровня < 35 °С, не изменились с момента внедрения этого метода в клиническую практику [1]. Изменения затронули область применения этого метода в лечении неотложных состояний. Впервые гипотермию стали использовать при сердечно-сосудистых заболеваниях во время кардиохирургических манипуляций в больницах кардиологического профиля [2]. При применении в ходе операции данный метод позволяет обеспечить безопасность оперативного вмешательства, требующего остановки кровообращения в течение короткого периода времени, посредством этого снижая риск развития неврологических осложнений и вторичной сердечной недостаточности.

Терапевтическая гипотермия была сравнительно поздно включена в рекомендации по кардиологии. Лишь в 2012 г. она вошла в рекомендации по лечению инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМ↑ST) как метод, показанный к назначению у пациентов с остановкой сердечной деятельности с целью предотвращения вторичных неврологических осложнений (I класс рекомендаций, уровень

доказательности В) [3]. Понижение температуры тела способствует подавлению нежелательных метаболических изменений, возникающих при ишемии и реперфузии. Положительные эффекты гипотермии включают:

- ингибирование нежелательных реакций, протекающих с участием ферментов,
- подавление образования свободных радикалов,
- защиту липопротеиновых мембран,
- снижение потребности в кислороде из зоны гипоперфузии,
- уменьшение внутриклеточного ацидоза,
- ингибирование биосинтеза,
- стимуляцию выброса и захвата активирующих нейромедиаторов [4].

Доказанная клиническая эффективность терапевтической гипотермии при ее использовании для предотвращения повреждения центральной нервной системы позволила создать гипотезу о возможности применения этого метода для защиты миокарда от реперфузионного повреждения после ИМ. Вначале эта гипотеза была подтверждена в экспериментах на мелких животных, в ходе кото-

рых было выявлено, что небольшое (на 2–5 °С) охлаждение ишемизированной мышцы способствует уменьшению инфарктной зоны и увеличению сердечного выброса (СВ) [5]. Сходные результаты были получены в исследованиях с применением моделей на крупных животных (свиньях). У 22 особей индуцировали ИМ передней стенки путем окклюзии передней нисходящей ветви левой коронарной артерии [6]. Гипотермия (34 °С) в исследуемой группе была достигнута с помощью внутрисосудистого катетера, введенного в нижнюю полую вену. В ходе гистологического анализа было выявлено статистически значимое уменьшение зоны ИМ, достигающее до 80 % – 9 % ± 6 % vs с 45 ± 8 % в контрольной группе ($p < 0,0001$). С целью оценки влияния гипотермии на функциональное состояние системы кровообращения в данной работе также оценивались частота сердечных сокращений (ЧСС), ударный объем (УО) и СВ в процессе гипотермии, на стадии повышения температуры и через 30 мин после достижения нормотермии. Во время понижения температуры тела отмечалось статистически значимое физиологическое снижение ЧСС, сопровождающееся компенсаторным увеличением УО (при неизменном СВ) [6]. Полученные результаты позволили подтвердить клиническую эффективность и безопасность проведения терапевтической гипотермии у крупных млекопитающих с большим ИМ передней стенки (рис. 1).

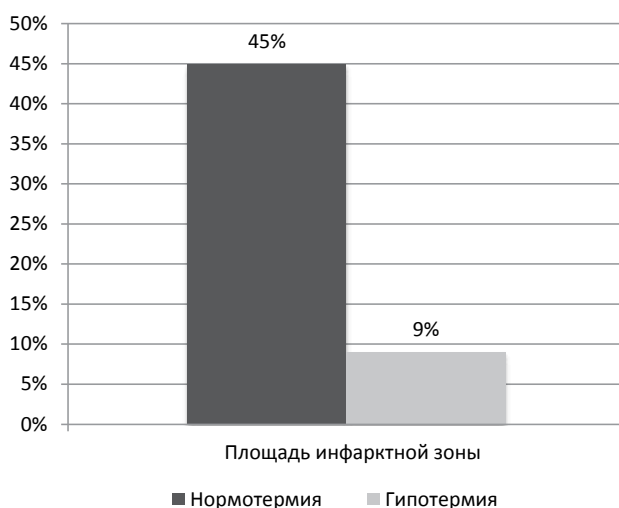


Рис. 1. Влияние терапевтической гипотермии на площадь зоны ИМ левого желудочка (модель на животных).

Исследование COOL-MI (Cooling as an Adjunctive Therapy to Percutaneous Intervention in Patients With Acute Myocardial Infarction) впервые прово-

дилось на людях, и имело целью оценку уменьшения размера зоны ИМ под действием терапевтической гипотермии [7]. В него были включены пациенты с ИМ передней и нижней стенок, а также с продолжительностью ишемии < 6 ч. Критериями исключения явилось наличие кардиогенного шока и ИМ в анамнезе в течение последнего месяца. Участники исследования были рандомизированы в две равные группы, в одной из которых пациентам, помимо чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), выполнялась эндоваскулярная терапевтическая гипотермия путем введения катетера (Repetitive, Radiant Medical) диаметром 10FR (в соответствии с Французской шкалой диаметра катетеров) в нижнюю полую вену. Согласно протоколу, во время ЧКВ температура тела этих пациентов снижалась до целевого значения 32 °С с поддержанием такого уровня на протяжении 3 ч. Размер зоны ИМ оценивался при помощи однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) через 30 сут. после выполнения ЧКВ. Ни в одной из групп не отмечалось увеличения частоты возникновения основных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы: смерти, повторного ИМ, необходимости повторного проведения реваскуляризации, массивного кровотечения. К разочарованию исследователей, при оценке через 1 мес. после вмешательства не было выявлено отличий средней площади инфарктной зоны между группами – 13,8% vs 14,1% в контрольной группе ($p=0,83$) [7]. Спустя год после публикации данных исследования COOL-MI, были представлены результаты другого клинического исследования – ICE-IT (Intravascular Cooling Adjunctive to Percutaneous Coronary Intervention for Acute Myocardial Infarction), в рамках которого оценивались клиническая эффективность и безопасность терапевтической гипотермии при ее применении с целью уменьшения зоны некроза миокарда у пациентов с ИМ ↑ST [8]. Исходные клинические характеристики участников, в т.ч. пациентов с ИМ передней и нижней стенок, были сходны с таковыми в предыдущем исследовании. В ICE-IT приняло участие в общей сложности 217 пациентов (108 из них вошли в группу с применением гипотермии, и 109 – в контрольную группу). Им также проводилась оценка размера инфарктной зоны на 30 сут. после вмешательства при помощи ОФЭКТ. Тем не менее, в рамках этого исследования также не отмечалось статистически значимого уменьшения площади ИМ у пациентов, которым проводилась

терапевтическая гипотермия – 10,2% vs 13,2% в контрольной группе ($p=0,14$) [8].

Детальный анализ данных этих двух исследований позволил получить важную информацию, которая может помочь объяснить различия результатов у людей и животных. В исследовании COOL-MI у > 30 % пациентов не удалось достичь целевого уровня температуры (35 °C) во время реперфузии, выполненной посредством прямого стентирования или стентирования с предилатацией путем раздувания баллона. Только при проведении попарного сравнения после дисперсионного анализа (post-hoc анализ) и включения в сравнение исключительно пациентов с достигнутым целевым уровнем гипотермии было подтверждено статистически значимое уменьшение площади повреждения миокарда – 9,3 % vs 18,2 % в группе контроля ($p=0,05$) [9]. В исследовании ICE-IT целевая температура также достигалась у < 62 % пациентов. Уменьшение инфарктной зоны наблюдалось только у пациентов, получавших лечение с высокой степенью соответствия протоколу исследования ($p=0,017$). Как показано в обоих исследованиях, достижение гипотермии до коронарной реперфузии представляет собой серьезную логистическую проблему, особенно когда процедура выполняется в условиях ограниченного времени. Решение этой проблемы является ключом к успешной терапии.

Выводы, полученные после проведения исследований COOL-IM и ICE-IT, послужили основой для разработки третьего клинического исследования под названием RAPID MI-ICE (Rapid Intravascular Cooling in Myocardial Infarction as Adjunctive to Percutaneous Coronary Intervention). Основной целью настоящей работы было понижение температуры тела всех участников < 35 °C до проведения реперфузии [10]. Исследование проводилось в Шведском учебно-научном центре (Swedish academic centre), имеющем большой опыт применения терапевтической гипотермии. В него вошли 20 пациентов, половине из которых проводилось гипотермическое воздействие при помощи высокоэффективной эндоваскулярной системы (RTx InnerCool, Philips). Размер зоны некроза оценивался на четвертые сутки после ЧКВ с использованием ядерной магнитно-резонансной томографии (T2-взвешенные изображения). Средняя температура тела во время реперфузии составила 34,7 °C, при этом пороговое значение (35 °C) было достигнуто у всех участников исследования. В группе

гипотермии прошло больше времени от первого контакта с медицинским работником до выполнения реперфузии. Тем не менее, разница составила всего 3 мин, и была расценена как приемлемая. Томография позволила выявить статистически значимое уменьшение площади некроза сердечной мышцы (на 38%) в группе гипотермии. Данное наблюдение подтверждалось снижением концентрации тропонина на 43% в этой группе. Данные, полученные в рамках RAPID MI-ICE, послужили импульсом для дальнейших попыток использования гипотермии для лечения пациентов с ИМ↑ST и способствовали разработке и проведению исследования CHILL-MI (Efficacy of Endovascular Catheter Cooling Combined With Cold Saline for the Treatment of Acute Myocardial Infarction), до настоящего времени являющегося крупнейшим в данной области [11]. Его результаты были представлены 30 октября 2013 г. на конференции Transcatheter Cardiovascular Therapeutics (TCT), проходившей в Сан-Франциско, штат Калифорния (США). Дизайн и методология исследования были основаны на предыдущих моделях. Критериями включения были наличие обширного ИМ передней и нижней стенок, и продолжительность ишемии не более 6 ч. Температура тела < 35 °C при проведении реперфузии была достигнута у 77 % участников (< 35,4 °C – у 92 %). Продолжительность задержки выполнения ЧКВ в группе гипотермии составила +9 минут. Размер инфарктной зоны оценивался при помощи магнитно-резонансной томографии на 4 сут. после ЧКВ и был меньше в группе гипотермии, но разница не была статистически значимой – относительное уменьшение площади зоны инфаркта составило 13 % ($p=0,15$). Результаты были статистически значимыми в подгруппе пациентов с очень ранней стадией ИМ и продолжительностью ишемии < 4 ч, независимо от локализации поражения: относительное уменьшение инфарктной зоны составило 21 % ($p<0,05$). 30-суточное наблюдение позволило выявить статистически значимое снижение частоты возникновения сердечной недостаточности и смерти в группе гипотермии – 3,2 % vs 13,5 % в группе контроля ($p<0,05$).

В заключение следует подчеркнуть, что результаты всех проведенных до настоящего момента клинических испытаний свидетельствуют о безопасности применения терапевтической гипотермии у пациентов с острым ИМ↑ST. Преимущества использования этого метода, наблюдаемые в не-

которых подгруппах пациентов, подтверждают перспективность его применения с целью уменьшения площади некроза миокарда, развивающегося при реперфузии в ходе проведения ЧКВ. Отсутствие достаточно эффективных альтернативных способов лечения, которые могли бы способствовать улучшению перфузии и защите кардиомиоцитов от повреждения, позволяет гипотермии оставаться важной частью терапевтических мероприятий. Следует не забывать, что одним из факторов уменьшения риска возникновения серьезных осложнений и смерти является быстрая транспортировка пациента с ИМ \uparrow ST в отделение интервенционной кардиологии, по возможности без задержки в отделение скорой медицинской помощи [12]. Только следование этой рекомендации в сочетании с использованием современных методов защиты миокарда, таких как терапевтическая гипотермия, способствует улучшению долгосрочного прогноза и повышению качества жизни [3].

Конфликт интересов: не заявлен.

Литература

- Dixon MN, Keasling M. Development of a therapeutic hypothermia protocol: implementation for postcardiac arrest STEMI patients. *Crit Care Nurs Q.* 2014;37(4):377-83.
- Campos J-M, Paniagua P. Hypothermia during cardiac surgery. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2008;22(4):695-709.
- Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2012;33(20):2569-619.
- Tissier R, Ghaleh B, Cohen MV, et al. Myocardial protection with mild hypothermia. *Cardiovasc Res.* 2012;94(2):217-25.
- Miki T, Liu GS, Cohen MV, Downey JM. Mild hypothermia reduces infarct size in the beating rabbit heart: a practical intervention for acute myocardial infarction? *Basic Res Cardiol.* 1998;93(5):372-83.
- Dae MW, Gao DW, Sessler DI, et al. Effect of endovascular cooling on myocardial temperature, infarct size, and cardiac output in human-sized pigs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2002;282(5):H1584-91.
- O'Neill W. COOL-MI: Cooling as an Adjunctive Therapy to Percutaneous Intervention in Patients with Acute Myocardial Infarction. Paper presented at: 15th Annual Transcatheter Cardiovascular Therapeutics Washington DC 2003.
- Grines C. ICE-IT: Intravascular Cooling Adjunctive to Percutaneous Coronary Intervention for Acute Myocardial Infarction. Paper presented at: 16th Annual Transcatheter Cardiovascular Therapeutics Washington DC 2004.
- Delgado GA, Truesdell AG, Abbott JD. Therapeutic Hypothermia for Myocardial Protection in ST Elevation Myocardial Infarction. *J Clin Experiment Cardiol.* 2011;S5:003.
- Gotberg M, Olivecrona GK, Koul S, et al. A pilot study of rapid cooling by cold saline and endovascular cooling before reperfusion in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Interv.* 2010;3(5):400-7.
- Erlinge D, Götberg M, Lang I, et al. Rapid endovascular catheter core cooling combined with cold saline as an adjunct to percutaneous coronary intervention for the treatment of acute myocardial infarction: The CHILL-MI trial: a randomized controlled study of the use of central venous catheter core cooling combined with cold saline as an adjunct to percutaneous coronary intervention for the treatment of acute myocardial infarction. *JACC* 2014;63(18):1857-65.
- Amit G, Cafri C, Gilutz H, et al. Benefit of direct ambulance to coronary care unit admission of acute myocardial infarction patients undergoing primary percutaneous intervention. *Int J Cardiol.* 2007;119(3):355-8.