

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА НА ФОНЕ БЕСКОНТРОЛЬНОГО ПРИЕМА КСИЛОМЕТАЗОЛИНА (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

***Х.Р. Келексаев** – [ORCID: 0000-0001-8165-8952]

к.м.н., врач по РЭДЛ¹

П.Ю. Лопотовский – [ORCID: 0000-0001-6788-4136]

к.м.н., врач по РЭДЛ¹, доцент кафедры лучевой диагностики²

А.Г. Ларин – [ORCID: 000-0003-1159-0715]

зав.отд. РХМДил¹

¹ ГБУЗ МО «Красногорская городская больница №1»

143408 Российская Федерация, Московская область, г. Красногорск, ул. Карбышева, 4

² ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

119991 Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8 стр. 2

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:

- ксилометазолин – назальный спрей
- коронарный спазм
- вазоконстриктор
- инфаркт миокарда

АННОТАЦИЯ:

Введение: стойкий спазм коронарных артерий (КА) в некоторых случаях является причиной развития инфаркта миокарда (ИМ) у молодых пациентов. Как правило, это связано с злоупотреблением наркотиков, например кокаина, которые, помимо прочего, имеют системный вазоконстрикторный эффект.

Материал и методы: в данной статье описано развитие острого крупноочагового ИМ с подъемом ST у пациентки 50 лет, не имеющей факторов риска сердечно-сосудистых осложнений (ФР ССО), кроме ожирения 1 ст. Ранее она наблюдалась с бронхиальной астмой в легкой форме и хроническим аллергическим ринитом, по поводу чего длительно использовала назальный спрей с ксилометазолином в дозах, многократно превышающих терапевтические. Именно с этим мы связали развитие у нее стойкого коронарного спазма, приведшего к острой коронарной недостаточности и инфаркту миокарда.

Результаты: при коронарографии были выявлены множественные субтотальные поражения в бассейне левой коронарной артерии (ЛКА) и острая окклюзия правой коронарной артерии (ПКА), которая была причиной развития ИМ. Пациентке выполнена реканализация окклюзии и баллонная ангиопластика с частичным восстановлением просвета артерии. Интракоронарное введение изосорбида динитрата привело к восстановлению просвета артерии во всех сегментах артерии, кроме дистальной трети, где сужение было трактовано как атеросклеротический стеноз, явившийся исходным триггером полной обструкции ПКА. После имплантации стента в зону стеноза и многократного введения изосорбида динитрата просвет ПКА восстановлен поностью. При выполнении контрольной коронарографии бассейна ЛКА отмечено купирование спазма с полным восстановлением просвета всех ранее суженных артерий.

В период госпитализации боли не рецидивировали, для профилактики вазоспазма были назначены пероральные нитраты пролонгированного действия (изосорбид мононитрат 40 мг). Однако, менее чем через полтора месяца, острый коронарный синдром рецидивировал: причиной являлся выраженный спазм огибающей артерии (ОА), также купированный интракоронарным введением нитратов. В дальнейшем терапия была скорректирована: вместо нитратов были рекомендованы блокаторы медленных кальциевых каналов (БМКК - фелодипин 5 мг в сутки). В течение 9 месяцев наблюдения боли не рецидивировали.

Заключение: это первое описанное в литературе клиническое наблюдение развития инфаркта миокарда из-за передозировки ксилометазолином. Всегда следует помнить о возможности спастической природе выявленных на коронарографии поражений, особенно у молодых больных без факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, тщательно собирать анамнез и не пренебрегать интракоронарным введением малых доз нитратов, даже при низком артериальном давлении.

Для цитирования. Келексаев Х.Р., Лопотовский П.Ю., Ларин А.Г. «ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА НА ФОНЕ БЕСКОНТРОЛЬНОГО ПРИЕМА КСИЛОМЕТАЗОЛИНА (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)» Ж. ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ И ИНТЕРВЕНЦИОННАЯ РАДИОЛОГИЯ. 2020;14(4):64–70

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION INDUCED BY XYLOMETAZOLINE OVERDOSE (CASE REPORT)

*Kelekhsaev KH. R. – [ORCID: 000-0001-8165-8952]
MD, PhD¹

Lopotovsky P. Yu. – [ORCID: 0000-0001-6788-4136]
MD, PhD^{1,2}

Larin A. G. – [ORCID: 0000-0003-1159-0715]
MD¹

¹ «Krasnogorsk City Hospital №1»

4, Karbysheva str., Krasnogorsk, Moscow Region, Russian Federation, 143408

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),

Higher Education Institution of the RF Ministry of Health

8, str. 2 Trubetskaya Str., Moscow, Russian Federation, 119991

KEY-WORDS:

- xylometazoline nasal spray
- coronary spasm
- vasoconstrictor
- myocardial infarction

ABSTRACT:

Background: prolonged vasospasm of coronary arteries (CA) is quite often cause of myocardial infarction (MI) in young patients. As a rule, it is associated to drug-using, as an example, cocaine that among other things has systemic vasoconstrictive effect.

Material and methods: article describes the development of acute large myocardial infarction with ST elevation in a 50-year-old patient with no risk factors for cardiovascular complications (RF CVC), except for obesity 1 grade. Previously, she was observed with mild bronchial asthma and chronic allergic rhinitis, for which she used a nasal spray with xylometazoline at doses many times higher than the therapeutic ones for a long time. These conditions we consider to be a cause of her persistent coronary spasm, which led to acute coronary insufficiency and myocardial infarction.

Results: coronary angiography revealed multiple subtotal lesions in the basin of left coronary artery (LCA) and acute occlusion of right coronary artery (RCA), which was the source of MI. Patient underwent recanalization of occlusion and balloon angioplasty with partial restoration of blood flow. Intra-coronary injection of isosorbide dinitrate led to recovery of arterial lumen in all segment except distal third where stenosis was ment to be atherosclerotic plaque and the the initial trigger of complete RCA obstruction. After stent implantation in the zone of stenosis and several intra-arterial injections of isosorbide dinitrate, RCA lumen was fully restored. During control angiography of left coronary artery basin, spasm was totally treated with full recovery of lumen of all previously defeated arteries. During hospitalization period, pain did not recur; prolonged release oral nitrates (isosorbide mononitr 40 mg) were prescribed to prevent vasospasm. However, less than a 1,5 month, acute coronary syndrome recurred: the cause was a pronounced spasm of circumflex artery (Cx), that was treated by intracoronary injection of nitrates. Subsequently, therapy was changed: instead of nitrates, calcium channels blocking agents were recommended (CCB - felodipine 5 mg per day). During 9 months of observation, the pain did not recur.

Conclusion: this is the first case report of developed myocardial infarction due to an overdose of xylometazoline, described in the literature. It should be kept in mind, that in case of spastic lesions detected with coronary angiography, especially in young patients without risk factors for cardiovascular diseases, carefully obtaining of anamnesis should be done, and nobody should neglect the intracoronary injection of low doses of nitrates even if blood pressure is low.

Введение

Вазоспастическая стенокардия (ВСС), общеизвестная как вариантная стенокардия Принцметала, характеризуется спонтанными эпизодами приступов стенокардии в состоянии покоя и сохраненной толерантностью к физическим нагрузкам вне приступов.

В основе развития данного состояния лежит коронарный вазоспазм, как на уровне крупных эпикардальных артерий, так и нарушения микроциркуляции. Также приступы ВСС могут быть индуцированы во время провокационных проб, проводимых с целью тестирования и определения причины болевого синдрома [1].

Характерными для ВСС являются приступы, развивающиеся в ночное время или в состоянии покоя, более длительные, чем обычные эпизоды стенокардии, и нередко сопровождающиеся транзиторной элевацией

сегмента ST, резольюция которого происходит в течение минут после введения нитроглицерина (НТГ).

Вазоспастическая стенокардия имеет следующие клинические варианты: стенокардия покоя, желудочковые тахикардии и внезапная сердечная смерть. Рабочая группа «Coronary Vasomotion Disorders International Study Group (COVADIS) предложила ключевые критерии для постановки диагноза ВСС [2]:

1) Спонтанные приступы стенокардии, купируемые приемом нитратов и характеризующиеся следующими особенностями:

- возникновением в состоянии покоя, особенно в ночные или ранние утренние часы;
- суточные колебания толерантности к физическим нагрузкам;

- приступы эффективно купируются и предотвращаются блокаторами медленных кальциевых каналов (БМКК).

2) Транзиторные ишемические изменения на ЭКГ в любых двух смежных отведениях: элевация или депрессия сегмента $ST \geq 0,1$ mV.

3) Ангиографически подтвержденный спазм коронарных артерий, характеризуемый как тотальная окклюзия или гемодинамически значимое стенозирование

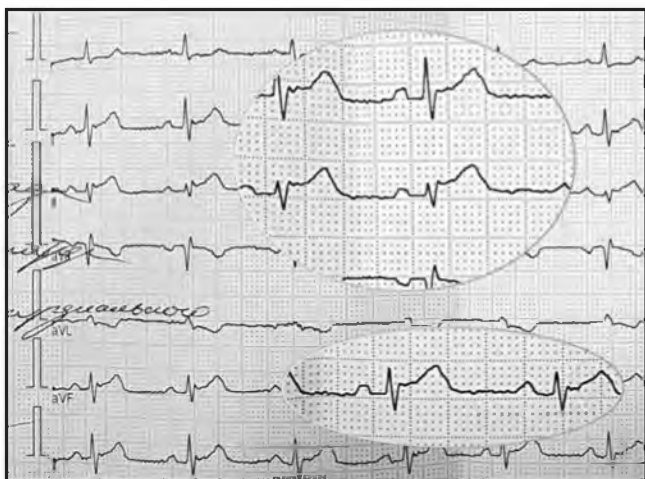


Рис. 1. ЭКГ пациентки при поступлении: подъемы сегмента ST в отведениях II, III, aVF, реципрокные депрессии ST V2,3,4.

крупной эпикардиальной коронарной артерии, признаки микроциркуляторных нарушений – замедление пассажа контрастного вещества во всех коронарных артериях.

Клиническое наблюдение

Пациентка Ж., 50 лет, медицинский работник, находясь на дежурстве, впервые в жизни почувствовала интенсивный приступ давящих болей в груди в вечерние часы. Ранее она наблюдалась только у терапевта по поводу бронхиальной астмы и хронического аллергического ринита. Длительно принимала симбикорт (формотерол + будесонид) и злоупотребляла интраназальными сосудосуживающими спреями на основе ксилометазолина, производя не менее 10-20 ингаляций ежедневно.

За исключением ожирения 1-й степени, у нее не было выявлено факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых осложнений (ССО).

При поступлении больная обследована – ЧД 18/мин, ЧСС 65/мин, АД – 113/60 мм рт. ст., SpO₂ – 98%.

На ЭКГ отмечается элевация сегмента ST II, III, aVF, реципрокные депрессии по грудным отведениям **(рис. 1).**

Клинико-ангиографическая картина была расценена как «острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST», пациентка немедленно получила 5000 ЕД/гепарина в/в, 250 мг ацетилсалициловой кислоты и 180 мг тикагрелора, и была доставлена в рентгенохирургическую операционную. На коронарографии было выявлено: субтотальный стеноз огибающей артерии (ОА) левой коронарной артерии (ЛКА), стеноз 75% передней межжелудочковой артерии (ПМЖА) ЛКА, а также острая окклюзия правой коронарной артерии (ПКА) **(рис. 2).**

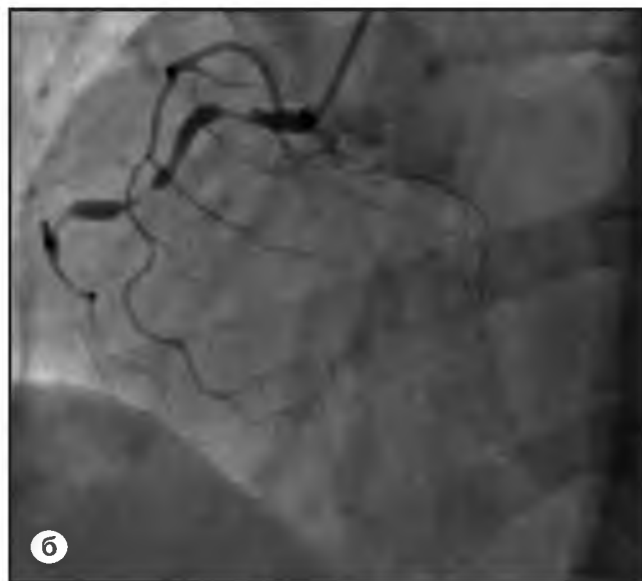


Рис. 2. Коронарограммы ЛКА и ПКА. а – значимые стенозы ПМЖА и ОА; б – окклюзия ПКА в среднем сегменте.

Оперирующий хирург расценил выявленные поражения как стенозы и окклюзии атеросклеротического генеза и принял решение выполнить экстренное лечебное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) на инфаркт-ответственной правой коронарной артерии.

После выполненной реканализации и баллонной ангиопластики, просвет артерии был частично восстановлен. Однако парадоксальное поведение сосуда, а именно, полное восстановление просвета после интراكоронарного введения 1 мг изосорбида динитрата в сильно измененных сегментах и последующее повторное появление сужений, свидетельствовало о присутствии спастического компонента в данном эпизоде нарушения кровотока в ПКА (рис. 3).

После многократного введения нитратов, просвет артерии был восстановлен, однако в дистальном сегменте спазм оказался ригидным, и был расцелен как атеросклеротическое поражение, являющееся исходным триггером полной обструкции коронарной арте-

рии. После имплантации стента в указанный сегмент и интراكоронарного введения нитратов, просвет артерии был полностью восстановлен с получением дистального кровотока ТИМІ 3 (рис. 4).

В связи с выраженной склонностью ПКА к спазмированию, перед окончанием вмешательства была выполнена контрольная ангиография ЛКА. После интراكоронарного введения изосорбида динитрата в дозе 1 мг просвет ранее измененных сегментов ОА и ПМЖА полностью восстановился, более того открылась исходно окклюзированная диагональная ветвь (ДВ) (рис. 5).

В период стационарного лечения боли не рецидивировали, хотя по клинико-инструментальным данным повреждение миокарда состоялось: гипокинезы нижних и базальных сегментов по данным ЭхоКГ и повышение уровня тропонина до 6,4 нг/мл. Пациентка была выписана на 7-й день. Для профилактики коронарного спазма пациентке были назначены нитраты пролонгированного действия – изосорбида мононитрат в дозе 40 мг в сутки.



Рис. 3. Коронарограмма ПКА в ходе выполнения ЧКВ.

а – результат механической реканализации и баллонной ангиопластики на всем протяжении ПКА баллоном 2,5×20мм; б – рецидив спазма ПКА.

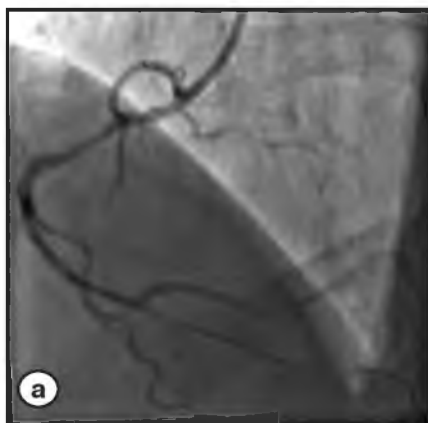


Рис. 4. Стентирование ПКА.

а,б – позиционирование и имплантация стент; в – финальный результат.

Однако менее чем через полтора месяца пациентка была повторно госпитализирована с рецидивом болевого синдрома и клиникой ОКС без подъема сегмента ST.

При опросе выяснилось, что она продолжала бесконтрольно употреблять ксилометазолин. На коронарографии был определен выраженный локальный спазм ОА и отсутствие поражений в ПМЖА и ПКА (рис. 6 а,в).

После интракоронарного введения нитратов, просвет ОА был полностью восстановлен (рис. 6 б).

Терапия была скорректирована: нитраты заменили на блокаторы медленных кальциевых каналов (БМКК) (фелодипин 5 мг) и настойчиво рекомендовали отказаться от приема ксилометазолина. В период наблюдения 9 месяцев приступы стенокардии не рецидивировали.

Обсуждение

Известно, что ряд факторов имеют связь с развитием ВСС. В их числе эндотелиальная дисфункция [3], хроническое воспаление [4,5], недостаточность магния [6], нарушение функции автономной нервной системы [7], оксидативный стресс [8], генетические мутации (полиморфизмы) [9,10]. Однако ключевую роль в патогенезе развития ВСС играет дисбаланс вазоконстрикторной и вазодилагирующей функций коронарных артерий, значение которых заключается в изменении объема кровоснабжения миокарда в зависимости от потребностей в изменяющихся условиях. При этом у пациентов с ВСС всегда имеется аномальная вазоконстрикторная реакция вследствие гиперчувствительности сосудистых гладкомышечных клеток

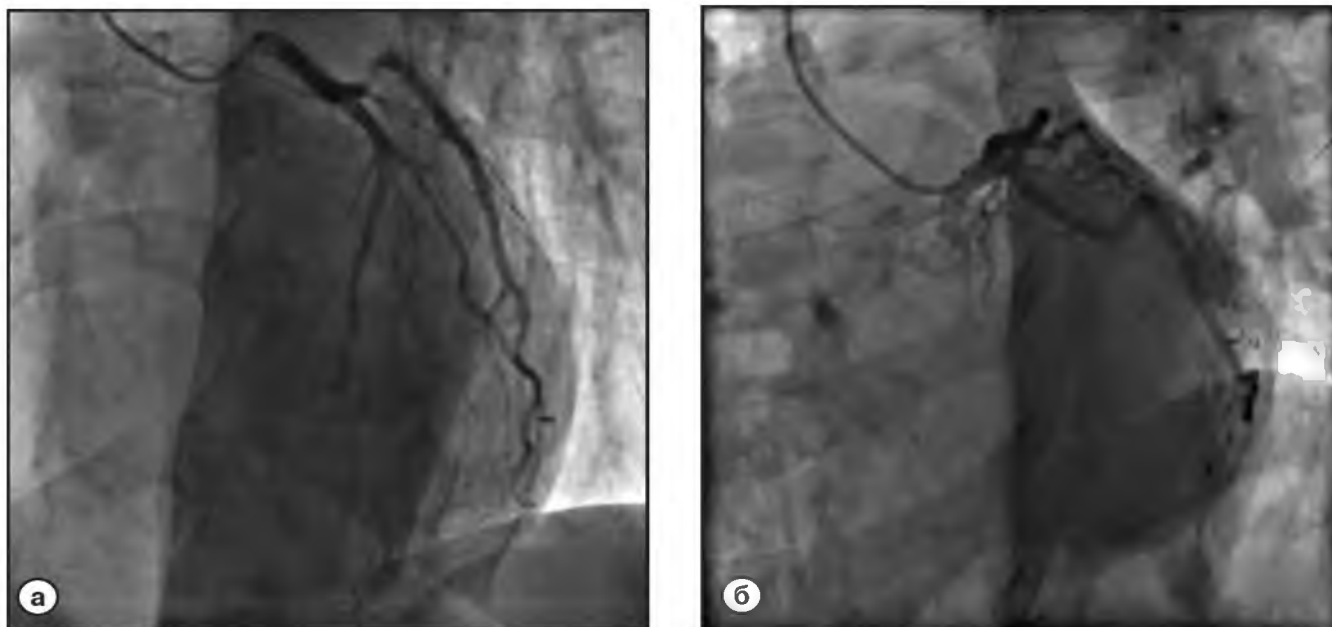


Рис. 5. Контрольные коронарограммы ЛКА после введения нитратов: полное восстановление просвета ПМЖА и ОА.



Рис. 6. Коронарограммы ЛКА и ПКА при повторной госпитализации.
а – спазм ОА;
б – восстановление просвета ОА после введение НТГ;
в – ПКА не изменена, стент проходим.

(ГМК) в ответ на сократительный стимул. Сокращение и расслабление сосудистых ГМК регулируется ферментами киназа и фосфатаза легкой цепи миозина (ЛЦМ) посредством фосфорилирования и дефосфорилирования ЛЦМ соответственно.

Другим ключевым элементом в этом процессе является фермент Rho-киназа, который ингибирует фосфатазу ЛЦМ, потенцируя, таким образом, процесс фосфорилирования ЛЦМ и приводит к повышению чувствительности кальциевых каналов в ответ на вазоконстрикторный стимул [11,12].

Таким образом, базовым механизмом развития коронарного спазма является гиперсократимость ГМК в стенке коронарных артерий вследствие повышения уровня внутриклеточного кальция, индуцируемого аномальной активностью фермента Rho-киназа. Последнее объясняет высокую эффективность блокаторов медленных кальциевых каналов (БМКК) в лечении ВСС.

Понятен механизм развития коронарного спазма, однако в литературе отсутствуют данные, что применение ксилометазолина приводило к развитию ВСС и тем более инфаркта миокарда. Но, если принять во внимание тот факт, что данный препарат по механизму действия является сосудосуживающим α -агонистом, то теоретически он может влиять на тонус артерий и коронарного русла в том числе. Вопрос заключается в возможности всасывания данного препарата при местном применении и достижения уровня концентрации достаточной для системного воздействия на организм. Ранее был опубликован случай развития ишемического инсульта вследствие спазма мозговых артерий у молодого пациента, длительно злоупотреблявшего большими дозами спрея, содержащего ксилометазолин [13]. Вероятно, механизм развития церебральной сосудистой катастрофы в этом случае был такой же, как в нашем наблюдении.

Также в пользу предлагаемой нами гипотезы говорит отсутствие приступов стенокардии у пациентки в течение нескольких месяцев после отказа от использования ксилометазолина.

Заключение

Бесконтрольное применение «безобидных» на первый взгляд лекарственных препаратов может иметь прогнозируемые последствия.

К счастью, имеются только единичные публикации относительно развития серьезных осложнений при передозировке спреев с ксилометазолином. Однако, эти препараты применяются населением очень широко, а приобретение их не требует назначения врача и выписки рецепта. Крайне маловероятно, что при сборе анамнеза у пациентов с ишемической сосудистой катастрофой врач уделит внимание столь малозначимой особенности, как использование назальных спреев.

Однако наше наблюдение преследует целью показать важность подробного сбора анамнеза именно в части применения, особенно бесконтрольного использования, сосудосуживающих средств, даже в виде назальных спреев.

Кроме того, при эндоваскулярном лечении пациентов с острым инфарктом миокарда, операторы в рутинной практике по разным причинам (низкое артериальное давление и т.д.) нередко игнорируют интракоронарное введение нитратов.

Продемонстрированная клиническая ситуация свидетельствует о важности использования вазодилаторов в случаях подозрения спастического генеза окклюзионно-стенотических поражений коронарного русла.

■

Список литературы/References

1. Beijk MA, Vlastra WW, Delewi R, van de Hoef TP, Boekholdt SM, Sjauw KD, Piek JJ. Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries: a focus on vasospastic angina. *Neth Heart J* 2019; 27:237-45. <https://doi.org/10.1007/s12471-019-1232-7>

2. Beltrame JF, Crea F, Kaski JC, et al. International standardization of diagnostic criteria for vasospastic angina. *Eur Heart J* 2017; 38:2565-68. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv351>

3. Miyata K, Shimokawa H, Yamawaki T, et al. Endothelial vasodilator function is preserved at the spastic/inflammatory coronary lesions in pigs. *Circulation* 1999; 100:1432-1437.

4. Hung MJ, Cherng WJ, Cheng CW, Li LF. Comparison of serum levels of inflammatory markers in patients with coronary vasospasm without significant fixed coronary artery disease versus patients with stable angina pectoris and acute coronary syndromes with significant fixed coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2006; 97: 1429-1434.

5. Ohyama K, Matsumoto Y, Takanami K, et al. Coronary adventitial and perivascular adipose tissue inflammation in patients with vasospastic angina. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71: 414-425.

6. Satake K, Lee JD, Shimizu H, Ueda T, Nakamura T. Relation between severity of magnesium deficiency and

frequency of anginal attacks in men with variant angina. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 897-902.

7. Yasue H, Touyama M, Shimamoto M, Kato H, Tanaka S. Role of autonomic nervous system in the pathogenesis of Prinzmetal's variant form of angina. *Circulation* 1974; 50: 534-539.

8. Miyamoto S, Kawano H, Sakamoto T, et al. Increased plasma levels of thioredoxin in patients with coronary spastic angina. *Antioxid Redox Signal* 2004; 6: 75-80.

9. Glueck CJ, Valdes A, Bowe D, Munsif S, Wang P. The endothelial nitric oxide synthase T-786c mutation, a treatable etiology of Prinzmetal's angina. *Transl Res* 2013; 162: 64-66.

10. Yoo SY, Kim J, Cheong S, et al. Rho-associated kinase 2 poly-morphism in patients with vasospastic angina. *Korean Circ J* 2012; 42: 406-413.

11. Shimokawa H, Sunamura S, Satoh K. RhoA/Rho-Kinase in the Cardiovascular System. *Circ Res* 2016; 118: 352-366.

12. Kandabashi T, Shimokawa H, Miyata K, et al. Inhibition of myosin phosphatase by upregulated rho-kinase plays a key role for coronary artery spasm in a porcine model with interleukin-1beta. *Circulation* 2000; 101: 1319-1323.

13. Daniela L, Katja E. Wartenberg, MD, PhD. Xylometazoline Abuse Induced Ischemic Stroke in a Young Adult. *The Neurologist* 2011; 17: 41-43.