

Оценка кардиопротекторных свойств Карметадина у пациентов перенесших хирургическую реваскуляризацию сердца.

*А.Батрынак – д.м.н., врач кардиохирург; г. Кишинев*

## **Резюме**

До настоящего времени были опубликованы результаты исследований, согласно которым триметазидин оказывает кардиопротекторные свойства на экспериментальных ишемически-реперфузионных моделях. Данное исследование показывает, что добавление триметазида к основному курсу лечения, может улучшить функцию левого желудочка у пациентов, после реперфузии путем аорто-коронарного шунтирования в условиях искусственного экстаркорпорального кровообращения.

Триметазидин является антиишемическим препаратом, который используется для лечения ИБС, обладающим кардиопротекторным действием, не вызывая значительные нарушения гемодинамики.

Целью настоящего исследования была оценка кардиопротекторных свойств Карметадина у пациентов, перенесших реперфузию миокарда методом аорто-коронарного шунтирования путем уменьшения влияния окислительного стресса и уменьшение эпизодов дисритмий.

Мы пришли к выводу, что назначение Карметадина в пред- и постоператорный период у больных с аорто-коронарным шунтированием, имеет кардиопротекторное воздействие на сердечную мышцу, защищая сердце от ишемическо-реперфузионной травмы, ускоряя таким образом восстановление гемодинамических свойств сердца, в послеоперационном периоде, что приводит в дальнейшем к уменьшению осложнений в виде эпизодов аритмии, а также к увеличению функции помпы левого желудочка.

## **Введение**

Проблема кардиопротекции волнует исследователей в течение долгого времени. Под кардиопротекцией понимается предотвращение или ограничение повреждение миокарда и коронарных сосудов под влиянием эндогенных механизмов или действия лекарств. До настоящего времени были опубликованы материалы, в которых исследователи пытаются ответить на вопрос - что является лучшим способом защиты кардиомиоцитов от ишемии, реперфузии или воспалительных факторов [1].

Если все еще нет ответа на многие поставленные вопросы, то все-таки эти труды позволили выяснить много неожиданных процессов, происходящих в сердце. Например, было обнаружено, что после восстановления коронарного кровообращения систолическая деятельность миоцитов возобновляется в прежде ишемизированных зонах с заметным замедлением. Итак, обеспечение соответствующей доставки кислорода в клетки сердечной мышцы, несмотря на сохранившуюся их жизнеспособность, не является условием "sine qua non" обеспечения сократительной способности сердца.

Данный процесс « оглушения » миокарда после ишемического эпизода позволил кардиохирургам выяснить причину гемодинамической дисфункции сердечной мышцы у многих больных после операции на сердце с применением искусственного кровообращения [ 2 ]. Большой неожиданностью стало и то открытие, что реперфузия, то есть восстановление притока крови в ишемизированный очаг, вместо спасения жизнеспособных еще клеток сердца может резко усилить процесс их повреждения.

Рассматриваемый процесс ишемически-реперфузионного повреждения являлся и является предметом многих проводившихся исследований, самые интересные из которых касаются роли апоптоза кардиомиоцитов в возникновении этого явления.

Следующим чрезвычайно интересным явлением было обнаружение последствий ряда кратковременных эпизодов умеренной ишемии. Оказалось, что вызванная позже глубокая ишемия давала в результате значительно меньшее повреждение миокарда в противоположность контрольной группе животных, которые не проходили предшествующую процедуру.

Многочисленные исследования биохимических основ этого явления, определяемого как preconditioning приведут, по всей вероятности, в недалеком будущем к разработке новых терапевтических методов, восстанавливающих или углубляющих естественные защитные процессы организма, связанные с ишемией [3]. Самым существенным оказалось, однако, открытие явления гибернации миокарда, которое сильнее всего повлияло на настоящую клиническую практику. Уже давно, подобно вышеупомянутому ишемически - реперфузионному повреждению, беспокойство клиницистов вызывали наблюдения больных после инфаркта, подвергнутых реваскуляризации сердечной мышцы.

Клиницисты не умели объяснить, почему у одних больных после вмешательства имело место видимое улучшение ретракции и рост фракции выброса (EF — ejection fraction), в то время как у других никакой пользы не было. Эти сомнения были сняты открытием явления гибернации, заключающейся в выживании недоокисленных клеток сердечной мышцы за счет их длительного исключения из систолической деятельности [4]. Во время реперфузии, вследствие восстановления притока крови в прежде ишемизированные очаги сердечной мышцы, стремительно нарастает процесс бета-окисления жирных кислот и парадоксально уменьшается процесс окисления пирувата.

Как результат этих явлений, имеет место торможение окисления глюкозы в митохондриях, что приводит к усилению производства ионов  $H^+$  и увеличению повреждения ишемизированных клеток сердца. Можно, таким образом, сделать предположение, что за усиление дальнейшего ограничения работоспособности миокарда в период реперфузии в значительной степени отвечает окисление жирных кислот [1, 5].

## **Карметадин**

Карметадин — лекарственное средство, принадлежащее к группе ингибиторов бета-окисления, благоприятно модифицирует метаболизм энергетических соединений и проявляет антиишемические свойства, действуя на клеточном уровне, что клинически проявляется антаингинальным эффектом и повышает рост толерантности к физической нагрузке без каких-либо изменений частоты сердечбиений или систолического давления.

Действует прежде всего путем торможение окисления жирных кислот в миоцитах, следствием чего является параллельное усиление окисления глюкозы. Вторично, он также влияет на рост активности дегидрогеназы пирувата, делая возможным восстановление нарушенного вследствие ишемии сопряжения гликолиза с окислением глюкозы. Впоследствии снижается производство ионов  $H^+$ , уменьшаются внутриклеточный ацидоз и кумуляция кальция.

Таким образом, триметазидин ( Карметадин ) вызывает также ограничение процесса цитолиза и ускоренное восстановление клеточных уровней АТФ ( аденозин - 5' - трифосфата ) . Обнаружено, что в экспериментальных условиях триметазидин уменьшает в ишемизированной ткани содержание кислородных свободных радикалов и тормозит накопление нейтрофилов после ишемии и реперфузии миокарда у крыс. Тем самым триметазидин ограничивает пределы и продолжительность «оглушения», а также уменьшает охват явления гибернации хронической ишемии миокарда [6-8].

Полезные свойства триметазида нашли подтверждение в многочисленных клинических наблюдениях, хотя много и таких результатов, которые однозначно указывают на отсутствие эффектов действия этого лекарственного средства или на эффект, сравнимый с эффектом плацебо. На основании полученных результатов преобладает мнение, что триметазид оказывает кардиопротективное действие на сердце, увеличивая продолжительность функциональной пробы с нагрузкой и объем физических усилий у больных со стенокардией напряжения.

В результате применения данного препарата удлинялось также время до появления стенокардических приступов и электрокардиографических показателей ишемии. У больных с ишемической болезнью сердца наблюдалось уменьшение частоты болевых приступов и снижение потребности в краткосрочных нитратах.

Появились также сообщения, в которых говорилось о полезном влиянии триметазида на последствия ишемии сердечной мышцы у больных после транслюминальной (чрезпросветной) коронарной ангиопластики (PTCA - Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty) и обходного шунтирования коронарных артерий (CABG - Coronary Artery Bypass Grafting). Авторы однозначно указывают на то, что применение триметазида у больных после реваскуляризации влияет на существенное уменьшение приступов [9-12].

## **Цели исследования**

Оценка кардиопротекторных эффектов Карметадина у пациентов, перенесших реперфузию миокарда путем аорто-коронарного шунтирования, во время которой наблюдается значительный дисбаланс между окислением глюкозы и окислением жирных кислот в пользу второго и повышение их концентрации в зоне ишемии, что является важным фактором стоящим в основе реперфузионных повреждений миокарда а также, дисфункции миокарда впоследствии приводящей к тяжелым нарушениям ритма.

## **Материал и методы**

В исследование были включены 40 пациентов с диагнозом: Ишемическая Болезнь Сердца Ф.К. 2-3. Постинфарктный кардиосклероз. Би – и трисосудистые атеросклеротические поражения. СН 2 (NYHA). Для оценки эффекта Карметадина на гемодинамические параметры сердца пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа пациентов которые принимали изолированно базисную антиишемическую терапию, 2-я группа помимо базовой антиишемической терапии принимали Карметадин в дозе 35 мг 2 раза в день. Возрастная категория пациентов в обеих группах была одинакова - средний возраст пациентов в исследуемой и в контрольной группах были, соответственно  $58,1 \pm 8,7$  и  $57,6 \pm 4,59$  лет.

В каждой группе присутствовали как женщины так и мужчины. Все пациенты были прооперированы на открытом сердце: проводилось Аортокоронарное шунтирование с или без пластики митрального клапана. В исследуемой группе пациенты принимали Карметадин в течение 10-14 дней до операции и в течение 2-х месяцев после проведения операции. У пациентов были обследованы объективные параметры, эхокардиографические параметры (в особенности ФВ левого желудочка ) а также частота возникновения постоператорных аритмий.

Эхографическое исследование было проведено до начала лечения, в ранний постоператорный период, на 3-й, 10-й день а также через 2 мес после операции. В предоперационном периоде у больных из обеих групп не наблюдалось значительных различий.

## **Результаты**

Среднее количество шунтов, выполненных в обеих группах, было идентичным —  $3,03 \pm 0,82$  в исследуемой группе и  $3,36 \pm 0,64$  в контрольной. При исследовании наличия послеоперационных нарушений ритма (дополнительных желудочковых сокращений, мерцания предсердий, а также наджелудочковой тахикардии) было отмечено, что, несмотря на отсутствие статистически существенной разницы между группами, привлекает внимание факт менее частого появления аритмии в группе больных принимающих триметазидин (Карметадин).

В группе пациентов принимавших Карметадин было зарегистрировано 4 случая нарушений ритма, что составляет 20% в контрольной группе было зарегистрировано 7 случаев, что составляет 35% от общего количества больных. В обеих группах объем ФВ (фракции выброса) до хирургического вмешательства значительно не отличался. При исследовании пациентов в постоператорном периоде (при эхокардиографическом исследовании на 10-й и 60-й день) было обнаружено значительное повышение фракции выброса у пациентов в исследуемой группе ( $7.2\% \pm 0.79$ ), в сравнение с контрольной группой ( $3.5\% \pm 0.43$ ).

## Дискуссии

Результаты исследований опубликованные в литературе выявляют наличие различных мнений на счет лечебного эффекта триметазида. Часть ученых далека от однозначного подтверждения непосредственного цитопротективного влияния триметазида на сердечную мышцу, а главное выдвигаемое ими возражение — это незнание механизмов действия триметазида на клеточном уровне. Однако есть группа ученых, которые, благодаря своим исследованиям, подтверждают защитное влияние триметазида на сердце и его особенную роль в лечении многих болезней, прежде всего стенокардии [13].

В литературе существуют немногочисленные и часто противоречивые сообщения о кардиопротективном влиянии триметазида у больных, прошедших хирургическую реваскуляризацию сердца. В работе Фабиани и соавт. исследовалась группа в количестве 19 больных, в том числе 10 оперированных по поводу коронарной болезни, получающих триметазидин (20 мг перорально однократно в дооперационный период, а также во время операции как добавку к кардиоплегическому раствору), и 9 человек — контрольная группа. Гемодинамические исследования, проведенные в послеоперационный период, показали, что у больных, получающих триметазидин, работа левого желудочка сердца, оцениваемая применением показателя SWI (Stroke Work Index), действительно была лучше, чем у больных из группы плацебо. На основании полученных результатов авторы предполагают, что применение триметазида ограничивает риск появления ишемически-реперфузионного повреждения, а также улучшает функцию левого желудочка миокарда в послеоперационный период [9, 14, 15].

Исследование, проведенное в Клинике Кардиохирургии Медицинского Университета в Лодзи, является одним из немногих исследований, оценивающих влияние триметазида на улучшение послеоперационных параметров у больных, прошедших хирургическую реваскуляризацию. Результаты этого исследования показывают, что применение триметазида у больных, оперированных по поводу коронарной болезни, эффективно и безопасно, однако необходимо провести большие многоцентровые клинические исследования с рандомизацией, чтобы однозначно подтвердить его эффективность, а в случае положительных результатов внедрить как стандартное лечение для больных после кардиохирургического вмешательства (16).

## Выводы

Данное исследование, показало что Карметадин в дозе 70 мг/ сутки, назначаемый в пре- и постоператорном периоде оказывает кардиопротективное влияние на сердечную мышцу, предохраняя сердце от ишемически-реперфузионного повреждения, тем самым ускоряя восстановление гемодинамических свойств сердца в постоператорном периоде, результатом чего является меньшее количество осложнений в виде нарушений ритма, а также увеличение насосной функции левого желудочка, таким образом обеспечивая более кратковременное пребывание больных в отделении интенсивной терапии и уменьшение времени госпитализации.

1. Wysocki H. *Cardioprotection – promise or disappointment. Terapia* 2004; 9:23–9.
2. Kubler W, Haas M. *Cardioprotection: definition, classification and fundamental principles. Heart* 1996; 75: 330–3.
3. Okonski P, Szram S, Banach M, et al. *Wpływ L–argininy na wydzielanie tlenku azotu i funkcje hemodynamiczna izolowanego miesnia sercowego szczura poddanego zimnemu kardioplegicznemu niedokrwieniu i reperfuzji. Przegl Lek* 2004; 61: 789–93.
4. Dobson GP. *Organ arrest, protection and preservation: natural hibernation to cardiac surgery. Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol* 2004; 139: 469–85.
5. Stanley WC, Lopaschuk GD, Hall JL, et al. *Regulation of myocardial carbohydrate metabolism under normal and ischaemic conditions. Potential for pharmacological interventions. Cardiovasc Res* 1997; 33: 243–57.
6. Williams FM, Tanda K, Williams TJ. *Trimetazidine inhibits neutrophil accumulation after myocardial ischaemia and reperfusion in rabbits. JCardiovasc Pharmacol* 1993; 22: 826–33.
7. Mody FV, Singh BN, Mohiuddin IH, et al. *Trimetazidine–induced enhancement of myocardial glucose in normal and ischaemic myocardial tissue: an evaluation by positron emission tomography. Am J Cardiol* 1998; 82, 5A: 42K–49K.
8. Grynberg A. *Effectors of fatty acid oxidation reduction: promising new anti–ischaemic agents. Curr Pharm Des* 2005; 11: 489–509.
9. Fabiani JN, Ponzio O, Emerit I, et al. *Cardioprotective effect of trimetazidine during coronary artery graft surgery. J Cardiovasc Surg (Torino)* 1992; 33: 486– 91.
10. Okonski P, Szram S, Mussur M, et al. *Effect of L–arginine on oxygen consumption and haemodynamic function of rats heart exposed to coldcardioplegic ischaemia and reperfusion. Ann Transplant* 2002; 7 (2): 28–31.
11. Fabiani JN, Farah B, Vuilleminot A, et al. *Chromosomal aberrations and neutrophil activation induced by reperfusion in the ischaemic human heart. Eur Heart J* 1993; 14 (suppl G): 12–7.
12. Belardinelli R. *Trimetazidine and the contractile response of dysfunctional myocardium in ischaemic cardiomyopathy. Rev Port Cardiol* 2000; 19 (suppl 5): V35–9.
13. Banach M, Fila M, Gruda J i wsp. *Cytoprotekcyjny wpływ podawania trimetazydyny na miesien sercowy u pacjentow w okresie srodoperacyjnym i pooperacyjnym. Materiały konferencyjne, Gdansk, 1999, 29.*