

## **ОЦЕНКА КАРДИОПРОТЕКТОРНЫХ СВОЙСТВ КАРМЕТАДИНА У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ХИРУРГИЧЕСКУЮ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЮ СЕРДЦА.**

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

До настоящего времени были опубликованы результаты исследований, согласно которым триметазидин оказывает кардиопротекторные свойства на экспериментальных ишемически-реперфузионных моделях. Данное исследование показывает, что добавление триметазидина к основному курсу лечения, может улучшить функцию левого желудочка у пациентов, после реперфузии путем аортокоронарного 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 аортокоронарного 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 аортокоронарным 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 выявить 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 *reconditioning* 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 долговременного исключения из систолической деятельности [4]. Вовремя реперфузии, вследствие восстановления притока крови впрежде 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 антагонистическим эффектом и повышает рост толерантности к физической нагрузке без каких-либо изменений частоты сердечбиений или систолического давления. Действует прежде всего путем торможения 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 триметазидина 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 триметазидин 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 краткодействующих нитратах.

Появились также сообщения, в которых говорилось о полезном влиянии триметазидина 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 триметазидина 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 ± 8,7 и 57,6 ± 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 трепетания 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 постоперационном 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 ишемическиреперфузионного 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.

## **Литература**

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. *Wplyw 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 wplyw podawania trimetazydyny na miesien sercowy u pacjentow w okresie srodoperacyjnym i pooperacyjnym. Materialy konferencyjne, Gdansk, 1999, 29.*