

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

АНТИОКСИДАНТНЫЙ ЭФФЕКТ КАРДИОПРОТЕКТОРА МИЛДРОНАТА У ПАЦИЕНТОВ, ПОДВЕРГШИХСЯ КОРОНАРНОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ

Гордеев И.Г.*, Лучинкина Е.Е., Люсов В.А.

ГОУ ВПО Российский государственный медицинский университет Росздрава, Москва

Резюме

Исследовано 149 пациентов со стабильной стенокардией II-III ФК в возрасте от 41 до 75 лет, которым проводилось коронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения или чрескожное коронарное вмешательство. Пациентам первой группы (n=79 человек) к лекарственной терапии, применяемой для лечения ИБС, в предоперационном периоде был добавлен препарат милдронат в дозировке 750 мг в сутки в течение трех дней, затем по 750 мг в сутки два раза в неделю. Вторая группа – контрольная (n=70 человек), пациенты которой не получали лекарственные препараты метаболического действия. Исследовали динамику состояния перекисного окисления липидов и защитных антиоксидантных систем у пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию, в первые сутки после операции, для чего производился забор крови до, через 6 и 24 часа после проведения операции; у пациентов, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству – за 10–15, за 2–3 дня до проведения операции и в первые сутки после реваскуляризации. Выявлено, что применение кардиопротектора милдроната в предоперационном периоде способствует снижению содержания продуктов свободно-радикального окисления в крови пациентов, что связано с активацией защитных антиоксидантных ферментов супероксиддисмутазы (СОД) и глутатионпероксидазы (ГП).

Ключевые слова: коронарная реваскуляризация, перекисное окисление липидов, предоперационный период, милдронат, активация защитных антиоксидантных ферментов.

Хирургическая реваскуляризация миокарда является единственным методом, позволяющим устранить основную причину неадекватного кровоснабжения сердечной мышцы. Широкое внедрение в клиническую практику операций реваскуляризации миокарда – в частности, коронарного шунтирования (КШ) и чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), позволило на 35–47 % снизить смертность от ИБС в ряде стран и улучшить качество жизни пациентов [4, 9].

Проведение ЧКВ и КШ сопряжено с развитием дисфункции миокарда в 40 % случаев [11], основными факторами развития которой являются непосредственно интраоперационная ишемия миокарда в результате использования аппарата искусственного кровообращения при проведении коронарного шунтирования и раздувания баллона в коронарной артерии при проведении баллонной ангиопластики, а также реперфузионные нарушения, возникающие при восстановлении кровотока по коронарным артериям в ходе реваскуляризации [1, 9].

Согласно современным представлениям, ишемические и реперфузионные изменения миокарда, в том числе и при проведении коронарной реваскуляризации, развиваются в результате нарушения метаболизма кардиомиоцитов [14] и активации процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) на фоне сниже-

ния активности защитных антиоксидантных ферментных систем организма [3, 7].

Одним из механизмов увеличения содержания продуктов ПОЛ при ишемии и реперфузии является ингибирование активности антиоксидантных ферментов, прежде всего, глутатионпероксидазы (ГП) и супероксиддисмутазы (СОД) в ишемизированной ткани [15]. При истощении пула антиоксидантов ПОЛ приобретает неконтролируемый характер и вызывает прогрессирующее повреждение структур кардиомиоцитов, что приводит их к гибели и, как следствие, к снижению функциональных свойств миокарда [12]. В условиях достаточного кислородного обеспечения основным источником энергии миокарда являются жирные кислоты. При развитии ишемии и в реперфузионном периоде происходит нарушение процесса β -окисления жирных кислот в митохондриях, в результате чего накапливаются недоокисленные активированные формы жирных кислот, оказывающие токсическое воздействие на мембраны кардиомиоцитов и являющиеся предпочтительными продуктами для ПОЛ [3].

Применяемый в настоящее время у больных ИБС кардиопротектор милдронат способствует оптимизации энергетического метаболизма миокарда в условиях ишемии и реперфузии, ингибируя β -окисление жирных кислот в митохондриях за счет торможения

биосинтеза карнитина — переносчика жирных кислот через митохондриальные мембраны.

Целью настоящей работы явилось исследование состояния перекисного окисления липидов и защитных антиоксидантных систем в крови пациентов со стабильной стенокардией, которым проводилось коронарное шунтирование и чрескожное коронарное вмешательство (транслюминальная баллонная ангиопластика (ТЛБАП) и стентирование коронарных артерий) на фоне лечения милдронатом.

Материал и методы

Всего обследовано 227 пациентов со стабильной стенокардией напряжения II-III ФК по классификации Канадского сердечно-сосудистого общества. После скрининга в исследование вошло 149 пациентов (114 мужчин и 35 женщин) со стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса: 71 пациенту (54 мужчин и 17 женщин) в качестве метода реваскуляризации было выбрано ЧКВ, а 78 пациентам (60 мужчин и 18 женщин) выполнено коронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения. Возраст больных варьировал от 41 до 75 лет.

Диагноз стенокардии напряжения подтверждался на основании клинической картины заболевания и результатов пробы с дозированной физической нагрузкой. Всем больным была проведена диагностическая коронароангиография, на основании результатов которой пациентам предлагали тот или иной метод коронарной реваскуляризации. Если было выявлено поражение трех и более коронарных артерий, пациентам предлагалась операция коронарного шунтирования, если одно или двухсосудистое поражение — транслюминальная баллонная ангиопластика. Показания к реваскуляризации определялись клинической картиной заболевания, данными инструментальных методов исследования, характером поражения коронарных артерий по данным коронароангиографии, а также невозможностью фармакологической коррекции симптомов заболевания.

Критериями исключения из исследования являлись: инфаркт миокарда в течение 30 дней до момента включения в исследование; гемодинамически значимое поражение клапанного аппарата сердца; аневризма верхушки левого желудочка сердца; фракция выброса менее 30 % по данным вентрикулографии; нарушения ритма и проводимости сердца (постоянная форма мерцательной аритмии, атриовентрикулярная блокада II-III степени, устойчивая желудочковая тахикардия, полная блокада левой ножки пучка Гиса); аллергические реакции на милдронат в анамнезе; лечение лекарственными препаратами метаболитического действия на момент включения в исследование; наличие в анамнезе тяжелых заболеваний сердечно-сосудистой, дыхательной, нервной, эндокрин-

ной, мочевыводящей, гепатобилиарной систем, желудочно-кишечного тракта; женщины детородного возраста, не использующие адекватные методы контрацепции; отсутствие согласия пациента на участие в исследовании.

После получения информированного согласия все больные, включенные в исследование, были случайным образом рандомизированы в две группы лечения.

Пациентам первой группы, состоящей из 79 пациентов (средний возраст — $55,17 \pm 2,5$ года), за 10–15 дней до предполагаемой реваскуляризации к лекарственной терапии, применяемой для лечения стабильной стенокардии, был добавлен препарат Милдронат (“Grindex”, Латвия), в дозировке, рекомендуемой для лечения стабильной стенокардии — 750 мг в сутки в течение трех дней, затем по 750 мг в сутки два раза в неделю.

Вторая группа, состоящая из 70 пациентов (средний возраст — $53,72 \pm 2,23$ лет), была контрольной, где больные получали лекарственные препараты, применяемые для лечения стабильной стенокардии: бета-блокаторы, нитраты, антагонисты кальциевых каналов, гиполипидемические препараты, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, диуретики, антиагрегантные препараты, антиаритмические препараты для устранения нарушений ритма сердца. Для купирования приступов стенокардии исследуемые больные использовали нитраты короткого действия.

Всем больным была проведена диагностическая коронароангиография, на основании которой был избран метод реваскуляризации миокарда. После коронарографии и клинико-инструментального обследования 78 пациентов было выведено из исследования.

Основные причины исключения пациентов из исследования: отзыв информированного согласия; отсутствие морфологических показаний для реваскуляризации миокарда; невозможность выполнения реваскуляризации миокарда в намеченные сроки; “простые” стенозы коронарных артерий; предполагаемая неполная реваскуляризация миокарда; использование искусственного кровообращения при проведении КШ; невозможность проведения коронарного шунтирования.

Группы пациентов были сопоставимы по полу, возрасту, тяжести поражения коронарного русла по данным ангиографии, наличию сопутствующей патологии. При выполнении операции КШ у всех больных применялась стандартная антеградная фармако-холодовая и кровяная кардиоплегия в качестве интраоперационной защиты сердца, различия во времени искусственного кровообращения во время операции были недостоверными. В группе чрескожного коронарного вмешательства всем больным была проведена ТЛБАП со стентированием коронарных арте-

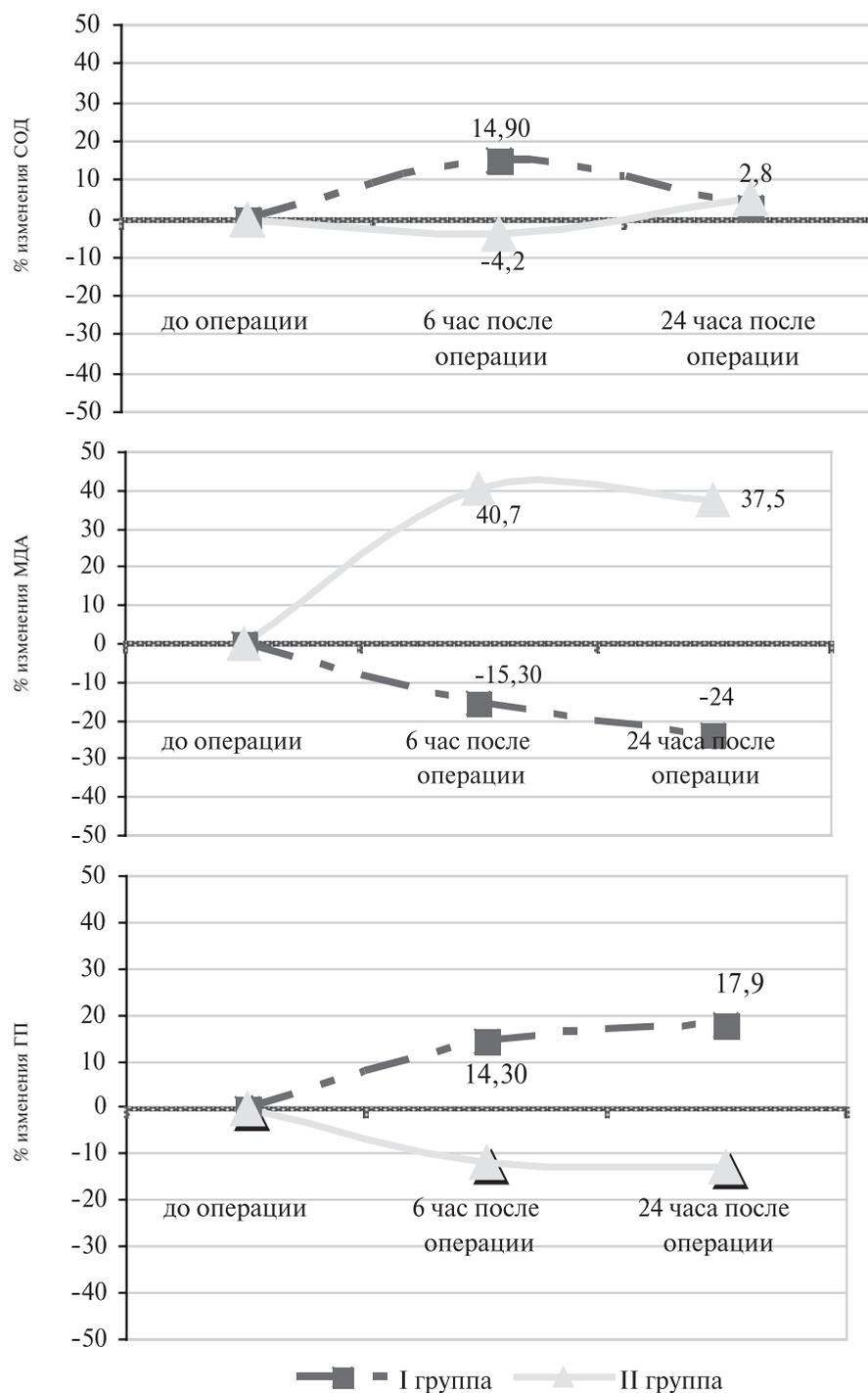


Рис. 1. Динамика показателей малонового диальдегида (МДА), супероксиддисмутазы (СОД) и глутатионпероксидазы (ГП) в процентном отношении (% изменения) у больных стабильной стенокардией в первые сутки после коронарного шунтирования.

рий; однососудистое поражение коронарного русла наблюдалось у 33 больных, двусосудистое – у 38.

Для оценки состояния ПОЛ и антиоксидантных систем использовали венозную кровь, взятую из кубитальной вены у пациентов до операции, через 6 и 24 часа после проведения коронарного шунтиро-

вания. В группе ЧКВ забор крови производился исходно за 10–15 дней до реваскуляризации миокарда, за 2–3 суток до ТЛБАП на фоне терапии и в первые сутки после реваскуляризации миокарда.

Состояние ПОЛ оценивали по содержанию в сыворотке крови вторичного продукта ПОЛ-

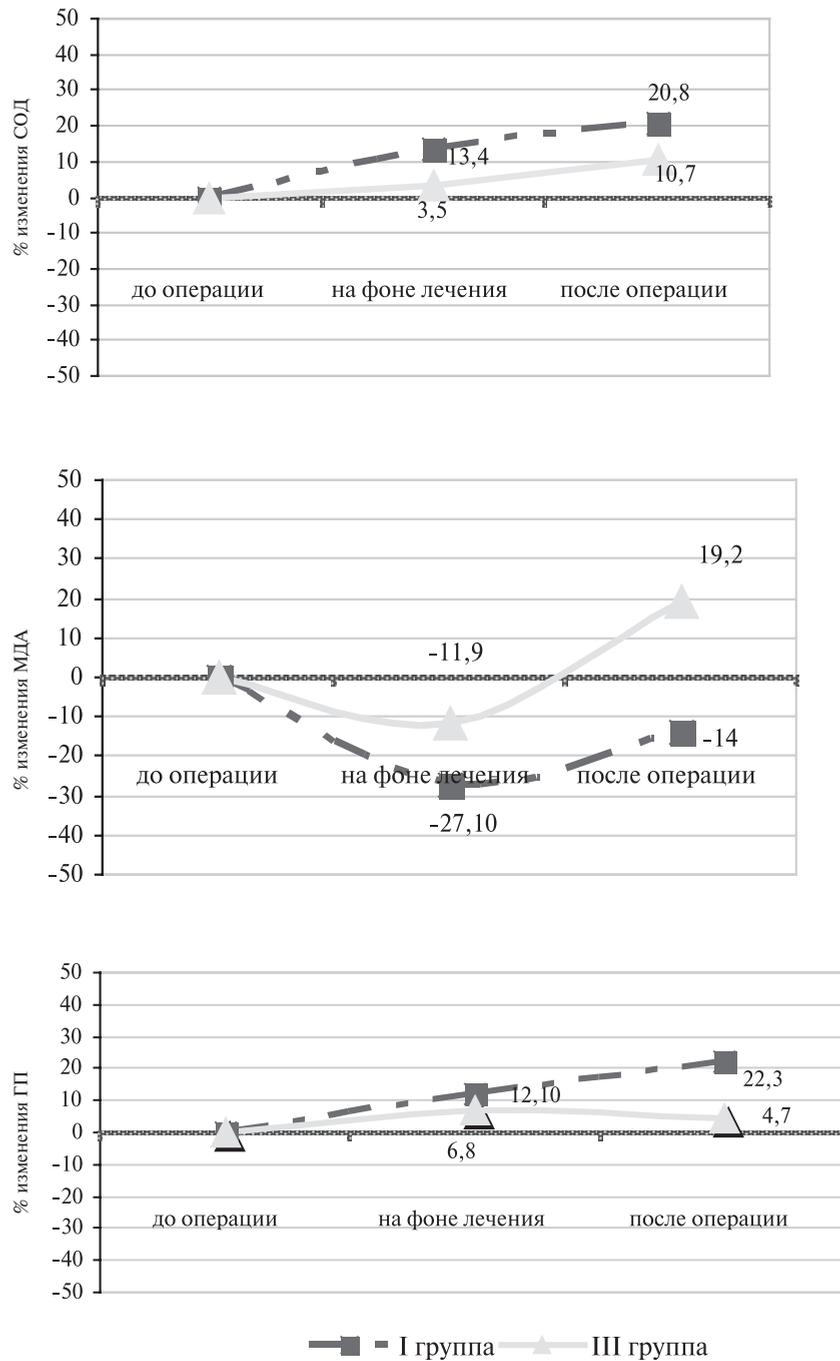


Рис.2. Динамика показателей малонового диальдегида (МДА), супероксиддисмутазы (СОД) и глутатионпероксидазы (ГП) в процентном отношении (% изменения) у больных стабильной стенокардией до и после проведения баллонной ангиопластики и стентирования коронарных артерий.

малонового диальдегида – по методу Uchiyama M. и Mihara M. в модификации Андреевой Л.И., Кожемякина Л.А. и Кишкуна А.А. с использованием трихлоруксусной и тиобарбитуровой кислот [2, 16].

Состояние антиоксидантных систем организма оценивали по содержанию в эритроцитах крови защитных антиоксидантных ферментов СОД и ГП. Для определения активности СОД в крови использо-

вали метод С. Beachamp и J. Fridovich [10]. Активность ГП в эритроцитах определяли по методу Paglia D.E. и Valentine W.N. с помощью спектрофотометрической регистрации [13].

Статистическую обработку полученных данных производили на IBM PC Pentium, используя приложение Microsoft Excel для Windows. Применялись стандартные методы вариационной статистики

с определением достоверности различий по критерию *t* Стьюдента, где значение $p < 0,05$ считалось достоверным. Полученные данные представлены в виде $M \pm m$.

Результаты и обсуждение

Учитывая повреждающее действие продуктов ПОЛ на мембраны клеток и молекулы белков и нуклеиновых кислот, в организме существуют регуляторные механизмы, ограничивающие накопление этих высокотоксичных продуктов. К основным антиоксидантным ферментам относятся супероксиддисмутаза, (фермент первой линии защиты), и глутатионпероксидаза, являющаяся ферментом третьей линии защиты от накопления продуктов липопероксидации [7]. Установлено, что у больных ИБС увеличивается содержание первичных и вторичных продуктов ПОЛ и снижается состояние антиоксидантной защиты [5]. Ранее исследователями была установлена определенная закономерность между активностью антиоксидантных ферментов и уровнем МДА в тромбоцитах [8]. У здоровых лиц выявлена положительная корреляционная связь между активностью СОД и МДА, что следует рассматривать как проявление адаптационного механизма, направленного на стабилизацию процессов ПОЛ. При развитии ишемии миокарда на фоне активации процессов ПОЛ происходит инверсия корреляционной связи между накоплением вторичных продуктов ПОЛ и активностью антиоксидантных ферментов [6].

В нашем исследовании в контрольной группе больных, подвергшихся коронарному шунтированию, через 6 часов после операции отмечается угнетение активности антиоксидантных ферментов, о чем свидетельствует снижение показателей СОД и ГП ($p > 0,05$), и достоверное увеличение содержания МДА ($p < 0,05$) (рис.1). После снижения СОД через 6 часов после операции отмечено некоторое повышение значения СОД к концу первых суток после операции ($p > 0,05$) как проявление процессов, направленных на уменьшение ПОЛ, однако не произошло достоверного снижения МДА, показатель которого через 24 часа после операции являлся выше предполагаемых значений у здоровых лиц и был достоверно увеличен по сравнению со значением МДА до коронарного шунтирования ($p < 0,05$). К концу первых суток после операции также не происходит увеличения активности ГП.

В группе пациентов, получающих в предоперационном периоде коронарного шунтирования милдронат на фоне базовой терапии, в первые сутки послеоперационного периода наблюдалась динамика ГП, отличающаяся от таковой в контрольной группе. Так, в группе милдроната показатель ГП увеличился с высокой степенью достоверности

по сравнению с исходным значением к 6 часам ($p < 0,01$) и 24 часам ($p < 0,001$) после операции, значение которого к концу первых суток являлось достоверно выше соответствующего показателя в группе контроля ($p < 0,05$). Изменение показателя СОД в группе милдроната противоположно изменению в группе контроля: значение СОД в данной группе достоверно увеличилось к 6 часам ($p < 0,05$) с последующим снижением до уровня, близкого к исходному ($p > 0,05$). Выраженная активация антиоксидантных ферментов – СОД к 6 часам после коронарного шунтирования и, в большей степени, ГП на протяжении первых суток послеоперационного периода, способствовала снижению уровня МДА в крови пациентов, получающих в предоперационном периоде милдронат, к 6 и 24 часам после операции по сравнению с исходными значениями ($p > 0,05$).

У пациентов, подвергшихся ТЛБАП и стентированию коронарных артерий, наблюдается иная динамика показателей ПОЛ и защитных антиоксидантных ферментов, чем у пациентов, которым в качестве реваскуляризации было выбрано проведение коронарного шунтирования (рис.2).

В контрольной группе пациентов, подвергшихся ТЛБАП, отмечается достоверное снижение МДА уже на фоне терапии ($p < 0,01$), сопровождающееся достоверным повышением активности ГП ($p < 0,01$) и увеличением активности СОД. Вероятнее всего, это связано с применением больными лекарственных препаратов, назначаемых для лечения стабильной стенокардии (ингибиторы АПФ, бета-блокаторы, статины). Однако после ТЛБАП у больных в контрольной группе не удается избежать активации процессов ПОЛ, что отражает достоверное увеличение значения МДА ($p < 0,001$) через 24 часа после баллонной ангиопластики и стентирования. Значение СОД также достоверно увеличивается к концу первых суток после ТЛБАП ($p < 0,01$), что соответствует в описанной ранее литературе прямой корреляционной связи между состоянием продуктов ПОЛ и защитных антиоксидантных систем при ишемии миокарда. Учитывая отсутствие достоверных данных, указывающих на то, что произошла также активация ГП ($p > 0,05$) у больных, получавших стандартную терапию ИБС, можно сделать вывод, что только увеличение активности СОД недостаточно для уменьшения процессов ПОЛ, т. к. ГП является одним из наиболее активных антиоксидантных ферментов. Недостаточная активация защитных ферментов привела к увеличению содержания продукта ПОЛ – МДА – после баллонной ангиопластики и стентирования коронарных артерий.

В группе больных, которым была проведена ТЛБАП и стентирование коронарных артерий,

получавших милдронат, уже на фоне лечения данным препаратом наблюдается достоверное снижение в крови содержания продукта ПОЛ – МДА – ($p < 0,001$) в результате активации защитных антиоксидантных ферментов ГП и СОД, уровень которых достоверно увеличивается ($p < 0,001$). Через 24 часа после проведения баллонной ангиопластики и стентирования коронарных артерий происходит увеличение МДА ($p < 0,01$), однако его показатель остается более низким по сравнению с исходным. Активность антиоксидантных ферментов ГП и СОД продолжает повышаться после проведения ТЛБАП по сравнению со значениями до реваскуляризации миокарда. Полученные данные позволяют судить о том, что милдронат способен уменьшать процессы ПОЛ у больных стабильной стенокардией, а также после баллонной ангиопластики и стентирования коронарных артерий за счет активации антиоксидантных ферментов СОД и ГП. В условиях ишемии миокарда активность данных ферментов повышается.

Полученные нами данные говорят о том, что милдронат, являясь ингибитором бета-окисления жирных кислот в ишемизированных кардиомиоцитах, влияет на ключевое звено метаболизма в условиях хронической коронарной недостаточности. Об этом свидетельствует выявленное нами снижение процессов липопероксидации за счет активации защитных антиоксидантных механизмов у больных стабильной стенокардией еще до проведения реваскуляризации миокарда. Так как в процессе коронарного шунтирования, ТЛБАП и стентирования коронарных артерий неизбежно возникает интраоперационная ишемия миокарда, это, в свою очередь, способствует активизации свободнорадикальных процессов в кардиомиоцитах и проявляется прямой корреляционной связью между состоянием продуктов ПОЛ и защитных антиоксидантных систем в условиях ишемии [7].

Таким образом, в нашем исследовании показано антиоксидантное действие милдроната в условиях ишемии и реперфузии во время проведения и коронарного шунтирования, и ТЛБАП коронарных артерий при его применении в предоперационном периоде. Механизм антиоксидантного

действия связан с активацией защитных антиоксидантных ферментов СОД и ГП, содержание которых в крови увеличивается в первые сутки после реваскуляризации. У пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию, на фоне лечения кардиопротектором всплеск активности антиоксидантных ферментов наблюдался через 6 часов после операции, что в конечном итоге привело к уменьшению процессов липопероксидации к концу первых суток, выражающееся в снижении значения МДА в крови. В контрольной группе пациентов, которым была проведена ТЛБАП и стентирование коронарных артерий, показатели СОД и ГП оставались достоверно высокими через 24 часа после операции, способствуя, тем самым, уменьшению свободно-радикальных процессов к концу первых суток после операции. Увеличение показателя ГП, обладающей наиболее мощным действием среди всех ферментов антиоксидантной защиты, являлось наибольшим в группах пациентов, которые получали милдронат в предоперационном периоде.

Выводы

1. Применение кардиопротектора милдроната в предоперационном периоде коронарного шунтирования способствует снижению содержания продуктов свободно-радикального окисления в крови пациентов стабильной стенокардией II-III ФК, что связано с активацией защитных антиоксидантных ферментов СОД и ГП.

2. У больных стабильной стенокардией II-III ФК применение милдроната до проведения баллонной ангиопластики и стентирования коронарных артерий способствует снижению процессов перекисного окисления липидов, что связано с достоверным увеличением активности защитных антиоксидантных ферментов – супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы – как на фоне терапии кардиопротектором, так и в первые сутки после ТЛБАП, и снижением уровня малонового диальдегида на фоне терапии кардиопротектором и незначительным повышением его уровня в первые сутки после ТЛБАП по сравнению с контрольной группой.

Литература

1. Акчурин Р.С., Ширяев А.А. Актуальные проблемы коронарной хирургии. М.: "ГЭОТАР-МЕД", 2004, 88с.
2. Андреева Л.И., Кожемякин Л.А., Кишкун А.А. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой // Лабораторное дело, 1998, № 11, с.41–43.
3. Биленко М.В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов. М.: Медицина, 1989, с.127–241.
4. Бураковский В.И., Работников В.С., Иоселиани Д.Г. // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия, 1985, № 5, с.5–10.
5. Воскресенский О.Н. Свободно-радикальное окисление, антиоксиданты и атеросклероз // Кардиология. – 1981. – № 6. – С.118–122.
6. Кубатиев А.А., Андреев С.В. Перекиси липидов и тромбоз // Бюлл.экспериментальной биологии. – 1979. – № 5. – С.414–418.
7. Ланкин В.З., Тихадзе А.К., Беленков Ю.Н. Свободно-радикальные процессы в норме и при заболеваниях сердечно-сосудистой системы // Кардиология. 2000; 7; 48–61.
8. Шатилина Л.В., Быкова Н.О., Борисенко Л.В. и др. Состояние мембран и особенности перекисного окисления липидов тромбоцитов у больных нестабильной стенокардией // Кардиология. – 1989. – т.29. – № 2. – С.45–49.
9. ACC/AHA 2002 Guideline Update for the management of patients with chronic stable angina – summary article. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on

- Practice Guidelines (Committee on the management of patients with chronic stable angina). www.acc.org
10. Beachamp C., Fridovich J. Superoxide Dismutase: Improved assays and assay applicable to aczylamide // Annal Biochem 1971; 44:276–287.
 11. Ellis S.G. Elective coronary angioplasty: technique and complications. In: Topol E.J., ed. Textbook of Interventional Cardiology, 2d ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1994:201.
 12. Hess M.L., Manson N.H., Okabe E. Involvement of free radical in the pathophysiology of ischemic heart disease // Can.J.Physiol. – 1982. – Vol.60, № 11. – P. 1382–1389.
 13. Paglia D.E., Valentine W.N. Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase // J. Lab. Clin. Med 70, 1:158–169, 1967.
 14. Taegtmeier H. Energy substrate metabolism, myocardial ischaemia and target for pharmacotherapy // Am.J.Cardiol. 1998;82:54K-60K.
 15. Török B. Myocardial damages scavenged by antioxidant therapy in experimental heart infarct // Cardiovascular pharmacology'87. – Budapest, 1987. – P. 357–369.
 16. Uchiyama M., Mihara M. Determination of malonaldehyde precursor on tissues by thiobarbituric acid test-analyt // Biochem 1978; 86; 1:271–278.

Abstract

The study included 149 patients, aged 41–75 years, with Functional Class II-III stable angina, who underwent coronary artery bypass graft (CABG) surgery or percutaneous coronary intervention (PCI). Before the intervention, Group I (n=79) received standard therapy and mildronate (750 mg/d for 3 days, then 750 mg/d twice per week). Group II (n=70) did not receive any metabolic medications. Lipid peroxidation (LP) and antioxidant potential parameters were measured at baseline, 6 and 24 hours after the intervention in CABG patients; 10–15 days before, 2–3 days before and 1 day after the intervention in PCI participants. Pre-intervention mildronate therapy was associated with decreased blood levels of LP products, due to the activation of antioxidant enzymes – superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GP).

Keywords: Coronary revascularisation, lipid peroxidation, pre-intervention period, mildronate, antioxidant enzyme activation.

Поступила 24/01-2009

© Коллектив авторов, 2009

E-mail: Cardio-15@yandex.ru

[Гордеев И.Г. (*контактное лицо) – доцент кафедры госпитальной терапии № 1, Лучинкина Е.Е. – ассистент кафедры, Люсов В.А. – профессор, заведующий кафедрой].