

ВЛИЯНИЕ КАРДИОПРОТЕКТОРОВ МИЛДРОНАТА И ТРИМЕТАЗИДИНА НА АКТИВНОСТЬ МВ-КРЕАТИНФОСФОКИНАЗЫ У ПАЦИЕНТОВ СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

Гордеев И.Г., Ильина Е.Е., Люсов В.А., Волов Н.А., Бекчиу Е.А.

Российский государственный медицинский университет, Москва

Развитие ишемического и реперфузионного повреждения миокарда во время проведения коронарного шунтирования (КШ) с использованием искусственного кровообращения (ИК) является серьезной проблемой в современной кардиохирургии. Нарушение сократительной способности миокарда после проведения КШ является следствием интраоперационного повреждения миокарда, обусловленного ишемией в результате воздействия самого ИК или препаратов-анестетиков, развития локального преходящего нарушения сократимости миокарда («оглушенный» миокард) в результате реперфузии. Одним из механизмов повреждения миокарда, возникающего при ишемии и реперфузии ишемизированных кардиомиоцитов, является изменение метаболизма миокарда, связанное с нарушением β -окисления жирных кислот в митохондриях [1]. Основными препаратами, ингибирующими процесс β -окисления жирных кислот и способствующими активации альтернативного процесса энергообразования в условиях ишемии, окисления глюкозы, являются кардиопротекторы милдронат и триметазидин, которые в настоящее время активно применяются для лечения пациентов со стабильной стенокардией.

Целью настоящего исследования явилось исследование активности кардиоспецифического фермента МВ-креатинфосфокиназы как маркера ишемического и реперфузионного повреждения миокарда у пациентов со стабильной стенокардией после проведения коронарного шунтирования с использованием искусственного кровообращения.

Материалы и методы

Исследовано 56 пациентов (48 мужчин, 8 женщин) со стабильной стенокардией II-III функционального класса (ФК) по классификации Канадского сердечно-сосудистого общества, которым проводилось коронарное шунтирование с использованием аппарата искусственного кровообращения. Возраст пациентов был от 43 до 68 лет. Диагноз стенокардии напряжения II-III ФК был установлен на основании клинических данных и результатов пробы с дозированной физической нагрузкой; у всех пациентов, по данным ангиографического исследования, отмечалось многососудистое поражение коронарного русла. Все больные были рандомизированы на 3 группы. Пациентам первой группы ($n=18$) к стандартной терапии, применяе-

мой в настоящее время для лечения стенокардии напряжения, за 3 недели до операции был добавлен препарат милдронат (Grindex, Латвия) в дозировке, рекомендуемой для лечения стабильной стенокардии: 750 мг в сутки первые три дня с последующим приемом 750 мг/сутки два раза в неделю. Пациентам второй группы ($n=19$) к стандартной терапии за 3 недели до операции добавляли триметазидин (МВ-предуктал, Servier, Франция) в дозе 70 мг в сутки. Третья группа ($n=19$) являлась контрольной, пациенты которой получали стандартную терапию стабильной стенокардии, включающую применение нитратов, бета-адреноблокаторов, антагонистов кальциевых каналов, ингибиторов АПФ, дезагрегантов, статинов.

Группы пациентов были сопоставимы по полу, возрасту, тяжести поражения коронарного русла по данным ангиографии, наличию сопутствующей патологии и времени искусственного кровообращения во время коронарного шунтирования. При выполнении операции у всех больных применялась стандартная ретроградная холодовая кардиopleгия в качестве интраоперационной защиты сердца.

Активности МВ-КФК определяли в образцах крови, взятой из кубитальной вены у пациентов до операции, через 6 и 12 часов после проведения коронарного шунтирования [5]. Показатели КФК-МВ у здоровых лиц составляли до 25 ед/л.

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

Из рисунка видно, что во всех трех группах пациентов в нашем исследовании к 6 часам после операции зарегистрировано значительное увеличение в крови показателя кардиоспецифической МВ фракции КФК. Однако динамика уровня МВ-КФК к концу первых суток в группах пациентов, получающих в предоперационном периоде кардиопротекторы, и в контрольной группе была различной.

Исходные показатели МВ-КФК до начала коронарного шунтирования достоверно не отличались среди трех групп пациентов ($p>0,05$). В контрольной

группе значение МВ-КФК увеличилось с исходного $12,43 \pm 2,22$ до $26,90 \pm 4,68$ ед/л через 6 часов после операции ($p < 0,001$). К концу первых суток уровень МВ-КФК в крови продолжал увеличиваться, являлся достоверно повышенным, по сравнению с предыдущим значением, и составлял $40,56 \pm 4,74$ ед/л через 24 часа после проведения коронарного шунтирования ($p < 0,05$). В группе пациентов, получающих в предоперационном периоде кардиопротектор триметазидин, отмечалось достоверное увеличение показателя МВ-КФК в крови с исходного значения $10,25 \pm 3,54$ до $32,13 \pm 4,91$ ед/л к 6 часам после операции ($p < 0,01$). Однако к концу первых суток после коронарного шунтирования уровень МВ-КФК в крови оставался практически неизменным по сравнению с показателем через 6 часов и составил $33,75 \pm 5,1$ ед/л ($p > 0,05$). Аналогичная тенденция зарегистрирована в группе пациентов, получающих в предоперационном периоде милдронат. Проведение операции коронарного шунтирования сопровождалось значительным выходом в кровь фермента МВ-КФК у данных пациентов. Значение МВ-КФК к 6 часам после операции увеличилось с исходного $8,25 \pm 1,41$ до $39,52 \pm 8,5$ ед/л ($p < 0,01$). К концу первых суток после операции отмечалось недостоверное снижение уровня МВ-КФК до $30,67 \pm 9,37$ ед/л ($p > 0,05$).

Повышение уровня кардиоспецифической фракции КФК — МВ — ассоциировано с повреждением миокарда [2]. В нашем исследовании получено достоверное увеличение кардиоспецифического энзима в первые сутки после коронарного шунтирования, что свидетельствует о повреждении миокарда, которое может быть обусловлено большим объемом операции, применением искусственного кровообращения, а также ишемическим и реперфузионным повреждением кардиомиоцитов во время операции. Ранее были проведены работы, в которых оценивали реперфузии во время реваскуляризации и повреждения миокарда по уровню и времени возрастания МВ-КФК в крови [3; 4]. Показано, что ранний пик и более высокий уровень увеличенного значения МВ-КФК наблюдается при успешной реперфузии, что связано с эффектом «вымывания» КФК-МВ из миокарда. В нашем исследовании у пациентов контрольной группы отмечается нарастающее увеличение уровня МВ-КФК в крови пациентов к концу первых

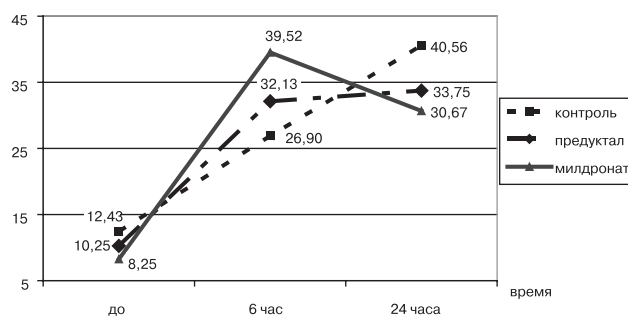


Рис. Динамика показателей МВ-КФК.

суток после проведения коронарного шунтирования, показатель которого через 24 часа после операции достоверно увеличен по сравнению с показателем через 6 часов, что свидетельствует о продолжающемся повреждении миокарда в течение первых суток после операции. В группах пациентов, получающих на фоне стандартной терапии стабильной стенокардии в предоперационном периоде кардиопротекторы милдронат и триметазидин, получена динамика, отличающаяся от группы контроля. В группе кардиопротекторов уровень МВ-КФК увеличивается к 6 часам после операции ($p < 0,01$). Однако к концу первых суток значение МВ-КФК в группе триметазидина повышается незначительно, практически не отличаясь от предыдущего показателя ($p > 0,05$), а в группе милдроната снижается к 24 часам после операции по сравнению со значением, полученным через 6 часов после проведения коронарного шунтирования ($p > 0,05$). Полученные данные свидетельствуют о том, что применение кардиопротекторов — милдроната и триметазидина — в предоперационном периоде коронарного шунтирования способствуют ограничению ишемического и реперфузионного повреждения миокарда, связанного с операцией.

Выводы

1. Использование кардиопротекторов — милдроната и триметазидина — в предоперационном периоде коронарного шунтирования способствует уменьшению степени ишемического и реперфузионного повреждения миокарда, возникающего во время операции, и ограничению активности уровня МВ-КФК в крови пациентов в первые сутки после операции.

Литература

1. Биленко М.В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов. М.: Медицина, 1989, с.102-127.
2. Jesse E.A., Miracle V.A. Cardiac biomarkers: Past, Present and Future//Am. J. Critical Care, 1998, Vol.7, No.6, p.418-423.
3. Owen A. Tracking the rise and fall of cardiac enzymes//Nursing, 1995, 25(5): 35-38.
4. Panteghini M., Cuccia C., Calarco M. et al. Serum enzymes in acute myocardial infarction after intracoronary thrombolysis//Clinical Biochemistry, 1986, 19:294-297.
5. Szasz G., Gruber W., Bernt E. Creatine kinase in serum: 1. Determination of optimum reaction conditions//Clin. Chem. 1976 22: 650-656.

Поступила 12/05.04