



## Гордеев Иван Геннадьевич

- 1995-1997 — ординатор кафедры
- 1997-2003 — ассистент кафедры
- 2003 — по настоящее время — доцент кафедры

### **РОЛЬ МИОКАРДИАЛЬНОЙ ЦИТОПРОТЕКЦИИ В КОРРЕКЦИИ ИШЕМИЧЕСКОГО И РЕПЕРFUЗИОННОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ ТРАНСЛЮМИНАЛЬНУЮ БАЛЛОННУЮ АНГИОПЛАСТИКУ И СТЕНТИРОВАНИЕ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ**

*Гордеев И.Г., Бекчиу Е.А., Ильина Е.Е.*

Российский государственный медицинский университет, кафедра госпитальной терапии №1 лечебного факультета (зав. — проф. Люсов В.А.), Москва

Баллонная ангиопластика и стентирование широко используется при лечении стабильной стенокардии. Дисфункция миокарда при проведении ТЛБАП развивается вследствие повреждения кардиомиоцитов, возникающего в результате интраоперационной ишемии, а также вследствие реперфузионного повреждения миокарда при восстановлении коронарного кровотока. Также развитие дисфункции миокарда при проведении коронароангиопластики связано с активацией перекисного окисления липидов (ПОЛ), снижением активности антиоксидантных ферментов и с нарушением процессов метаболизма миокарда.

Целью нашего исследования было оценить влияние триметазидина и милдроната на общую и локальную сократимость миокарда левого желудочка, процессы перекисного окисления липидов при их применении у больных стабильной стенокардией до и после проведе-

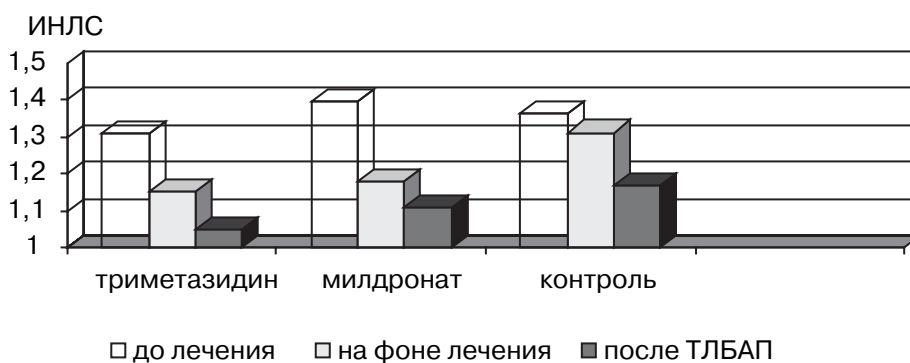
ния баллонной ангиопластики и стентирования коронарных артерий.

Исходя из целей, были поставлены задачи:

- оценить изменение показателей общей и локальной сократимости миокарда в результате лечения препаратами триметазидин и милдронат до и после проведения баллонной ангиопластики и стентирования коронарных артерий;

- оценить изменения показателей перекисного окисления липидов на фоне лечения препаратами триметазидин и милдронат у пациентов до и после проведения баллонной ангиопластики и стентирования коронарных артерий.

Нами исследовано 55 больных (50 мужчин, 5 женщин) стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса в возрасте от 41 до 75 лет. Диагноз стенокардии напряжения подтверждали на основании клинической картины заболевания, анамнеза за-



**Рис. 1.** Динамика показателей локальной сократимости миокарда левого желудочка до и после баллонной ангиопластики и стентирования коронарных артерий на фоне лечения триметазидином и милдронатом.

болевания и данных диагностической коронароангиографии, в ходе которой было выявлено поражение коронарных артерий. Показания для проведения баллонной ангиопластики и стентирования коронарных артерий определялись клинической картиной заболевания, данными инструментальных методов исследования, характером поражения коронарных артерий по данным коронароангиографии. Все больные, включенные в исследование, были рандомизированы на три группы, сопоставимые по полу, возрасту и сопутствующей патологии.

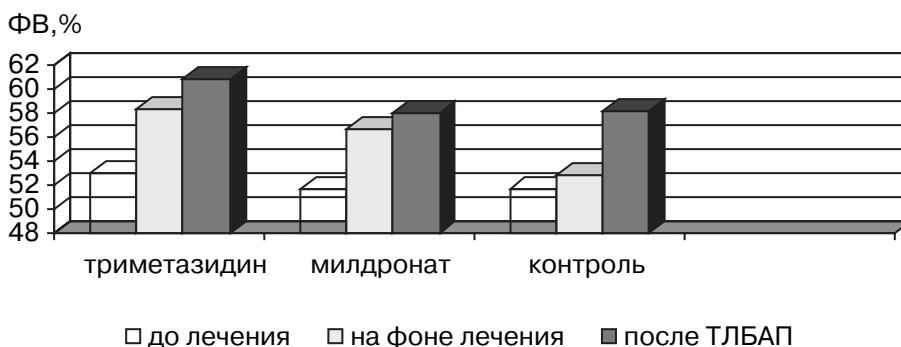
Первой группе больных, состоящей из 19 человек, к стандартной терапии ИБС за 8-10 дней до баллонной ангиопластики и стентирования коронарных артерий и в послеоперационном периоде был добавлен препарат триметазидин в дозе 70 мг в сутки. Второй группе больных, состоявшей из 18 человек, был добавлен препарат милдронат в дозе 750 мг в сутки в течение трех дней, затем по 750 мг в сутки два раза в неделю. Третья группа больных, состоящая из 18 человек, была контрольной. Всем больным проводили транслюминальную баллонную ангиопластику со стентированием коронарных артерий.

С целью определения показателей общей и локальной сократимости миокарда левого желудочка использовали метод эхокардиографии до включения больных в исследование – за 2-3 дня до ТЛБАП и стентирова-

ния на фоне лечения исследуемыми препаратами и через 10-12 дней после реваскуляризации. Для определения состояния перекисного окисления липидов и защитных антиоксидантных систем брали образцы венозной крови и определяли показатели супероксиддисмутазы (СОД), глутатионпероксидазы (ГП) и малонового диальдегида (МДА) исходно за 8-10 дней до реваскуляризации миокарда, за 2-3 суток до ТЛБАП на фоне терапии и в первые сутки после реваскуляризации миокарда.

Оценивая локальную сократимость миокарда при помощи индекса нарушения локальной сократимости (ИНЛС), отмечали достоверное уменьшение последнего у больных, получавших цитопротекторную терапию, по сравнению с контрольной группой. Значение ИНЛС до проведения ТЛБАП и стентирования коронарных артерий в группе больных, принимавших триметазидин, уменьшилось на 14,1% ( $p < 0,05$ ); в группе больных, принимавших милдронат – на 17,1% ( $p < 0,001$ ), в то время как в контрольной группе этот показатель уменьшился на 3,5% ( $p > 0,05$ ) (рис. 1).

После восстановления перфузии миокарда ИНЛС продолжает уменьшаться на фоне терапии кардиопротекторами. На фоне стандартной терапии достоверное улучшение локальной сократимости происходит только после хирургической реваскуляризации миокарда ( $p < 0,001$ ).



**Рис. 2** Динамика показателей фракции выброса левого желудочка до и после баллонной ангиопластики и стентирования коронарных артерий на фоне лечения милдронатом и триметазидином.

Таблица 1

**Динамика показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантных ферментов на фоне терапии триметазидином до и после проведения ТЛБАП и стентирования коронарных артерий**

Показатель	Исходно	На фоне лечения	24 часа после ТЛБАП
Супероксиддисмутаза, ед/мл·эр	401,97±13,8	459,6±13,2 (p<0,001)	476,2±13,1 (p<0,001)
Глутатионпероксидаза, мкмоль/мл·мин	4,1±0,15	4,68±0,13 (p<0,001)	5,33±0,19 (p<0,01)
Малоновый диальдегид, мкмоль/л	6,23±0,19	4,81±0,14 (p<0,001)	6,2±0,3 (p<0,01)

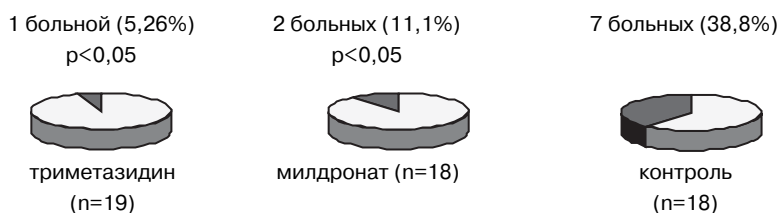
В нашем исследовании отмечается достоверное улучшение фракции выброса (ФВ) как в группе больных, получавших триметазидин (на 10,1%), так и в группе больных, получавших милдронат – на 10,9% (p<0,001), в то время как после хирургической реваскуляризации миокарда отмечается тенденция к ее увеличению как в группе триметазидина, так и в группе милдроната (p>0,05) (рис.2). В группе пациентов, получавших стандартную терапию, отмечается лишь незначительный прирост фракции выброса на 3,5% (p>0,05), в то время как после проведения баллонной ангиопластики ФВ достоверно улучшается (p<0,05).

Восстановление кровотока в коронарных артериях (реперфузия), а также развитие интраоперационной ишемии влечет за собой появление «оглушенного» миокарда, что способствует развитию послеоперационной дисфункции миокарда и возникновению новых участков гипокинеза. В нашем исследовании было показано, что после проведения баллонной ангиопластики и стентирования коронарных артерий на фоне улучшения локальной сократимости миокарда у пациентов всех трех групп было отмечено появление новых участков гипокинеза по данным эхокардиографии. Так, в группе пациентов, получавших триметазидин, появление новых участков гипокинеза было выявлено у 1 больного (5,26%) (p<0,05), в группе пациентов, получавших милдронат – у 2 больных (11,1%) (p<0,05), по сравнению с группой больных, получавших стандартную терапию, где новые участки гипокинеза выявлены у 7 больных (38,8%) (рис.3). Основными факторами ре-

перфузионного повреждения и связанной с ним дисфункции миокарда являются резкий сдвиг метаболизма миокарда в сторону окисления свободных жирных кислот, а также активация свободно-радикальных процессов. Влияние триметазидина и милдроната на ограничение нарушений локальной сократимости миокарда после ангиопластики и стентирования мы связываем с механизмом их действия, основанном на ограничении бета-окисления жирных кислот и активации более приемлемого в условиях ишемии и реперфузии процесса выработки энергии за счет окисления глюкозы, а также с выявленным в нашей работе влиянием данных препаратов на уменьшение процессов ПОЛ на фоне увеличения защитных антиоксидантных систем в крови больных.

В группе больных, получавших триметазидин, на фоне терапии отмечается достоверное снижение МДА (p<0,001) (табл.1) за счет активации СОД и ГП. Повышение уровня антиоксидантных ферментов на фоне терапии триметазидином достоверно (p<0,001). Однако после ТЛБАП и стентирования коронарных артерий не удается избежать активации ПОЛ, что выражается в повышении уровня МДА (p<0,01). Но одновременно с этим сохраняется достоверное увеличение показателей СОД и ГП по сравнению с таковыми перед реваскуляризацией. При этом в группе больных, получавших триметазидин, отмечается наиболее высокий показатель ГП через 24 часа после баллонной ангиопластики и стентирования.

В свою очередь, ГП, являясь ферментом третьей ли-



**Рис.3.** Появление новых участков гипокинеза миокарда у больных стабильной стенокардией до и после проведения баллонной ангиопластики и стентирования коронарных артерий.

Таблица 2

**Динамика показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантных ферментов на фоне терапии милдронатом до и после проведения ТЛБАП и стентирования коронарных артерий**

Показатель	Исходно	На фоне лечения	24 часа после ТЛБАП
Супероксиддисмутаза, ед/мл·эр	404,06±13,6	458,27±11,4 (p<0,001)	488,61±7,2 (p<0,01)
Глутатионпероксидаза, мкмоль/мл·мин	4,12±0,18	4,62±0,16 (p<0,001)	5,04±0,4 (p<0,001)
Малоновый диальдегид, мкмоль/л	6,02±0,18	4,72±0,2 (p<0,001)	5,26±0,26 (p<0,01)

Таблица 3

**Динамика показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантных ферментов до и после проведения ТЛБАП и стентирования коронарных артерий в контрольной группе**

Показатель	Исходно	На фоне лечения	24 часа после ТЛБАП
Супероксиддисмутаза, ед/мл·эр	400±10,4	414,78±15,8	443,9±13,7(p<0,01)
Глутатионпероксидаза, мкмоль/мл·мин	4,25±0,0	4,54±0,6 (p<0,01)	4,45±0,17
Малоновый диальдегид, мкмоль/л	6,03±0,26	5,39±0,32 (p<0,01)	7,19±0,3 (p<0,001)

нии защиты, является более мощным антиоксидантом по сравнению с СОД. Таким образом, можно говорить о том, что триметазидин оказывает непрямой антиоксидантный эффект за счет активации защитных ферментов и снижения активности ПОЛ.

В нашем исследовании в группе больных, получавших милдронат, уже на фоне лечения данным препаратом наблюдается достоверное снижение в крови содержания продуктов ПОЛ – МДА (p<0,001), в результате активации защитных антиоксидантных ферментов ГП и СОД, уровень которых достоверно увеличивается (p<0,001) (табл.2).

Через 24 часа после проведения баллонной ангиопластики и стентирования коронарных артерий так же, как и в группе больных, получавших триметазидин, 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.

В контрольной группе отмечается достоверное снижение МДА уже на фоне терапии (p<0,01), сопровождающееся достоверным повышением активности ГП (p<0,01) и увеличением активности СОД (табл.3). Вероятнее всего, это связано с применением больными сопутствующих 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 согласуется с данными литературы о наличии прямой корреляционной связи между состоянием продуктов ПОЛ и защитных антиоксидантных систем при ишемии миокарда. Учитывая отсутствие достоверных данных, указывающих на то, что произошла также и активация ГП

(p>0,05), можно сделать вывод, что одного только повышения активности СОД недостаточно для уменьшения процессов ПОЛ, т.к. ГП является одним из наиболее активных антиоксидантных ферментов. Недостаточная активация защитных ферментов привела к увеличению содержанию продукта ПОЛ – МДА после баллонной ангиопластики и стентирования коронарных артерий, сопровождающихся ишемией миокарда.

Полученные нами данные говорят о том, что и триметазидин, и милдронат, являясь ингибиторами бета-окисления жирных кислот в ишемизированных кардиомиоцитах, влияют на ключевое звено метаболизма в условиях ишемии. Так как в процессе ТЛБАП и стентирования коронарных артерий неизбежно возникает интраоперационная ишемия миокарда, это, в свою очередь, способствует активации свободнорадикальных процессов в кардиомиоцитах. Процесс проявляется прямой корреляционной связью между состоянием продуктов ПОЛ и защитных антиоксидантных систем в условиях ишемии. На фоне лечения триметазидином и милдронатом в первые сутки после реваскуляризации наблюдается повышение концентрации защитных ферментов – СОД и ГП, причем наиболее выражено повышение ГП в группе больных, получавших триметазидин; в свою очередь, увеличение активности ГП наиболее выражено в группах больных, получавших кардиопротекторы. Вследствие этого происходит снижение активности процессов ПОЛ и повреждающего действия свободных радикалов на кардиомиоциты.

### Выводы

1. У больных стабильной стенокардией II-III ФК при назначении триметазидина и милдроната еще до проведения ТЛБАП отмечается достоверное увеличение фракции выброса и уменьшение индекса нарушения локальной сократимости. После ТЛБАП и стентирования коронарных артерий достоверное улучшение показателей выявлено в контрольной группе

2. У больных стабильной стенокардией II-III ФК применение триметазидина и милдроната до проведения баллонной ангиопластики и стентирования коронарных артерий способствует снижению процессов перекисного окисления липидов, достоверному увеличению супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы, достоверному снижению уровня малонового диальдегида.