

КОРРЕКЦИЯ ДИСФУНКЦИИ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ, ПОДВЕРГШИХСЯ КОРОНАРНОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ, НА ФОНЕ ПРИЕМА ЦИТОПРОТЕКТОРА МИЛДРОНАТА

Гордеев И.Г.^{*}, Лучинкина Е.Е., Хегай С.В.

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), в которой пациенты не получали лекарственные препараты метаболического действия. Оценивали общую и локальную сократимость миокарда ЛЖ с помощью эхокардиографического исследования за 10–15 дней до проведения реваскуляризации, за 2–3 дня до операции на фоне терапии и через 10–12 дней после проведения операции. Выявлено, что применение кардиопротектора милдроната в предоперационном периоде способствует улучшению общей и локальной сократимости миокарда на фоне лечения еще до проведения операции с последующим достоверным улучшением после проведения реваскуляризации, а также способствует ограничению послеоперационной дисфункции миокарда ЛЖ, вызванной реперфузией во время реваскуляризации.

Ключевые слова: стабильная стенокардия, коронарная реваскуляризация, коррекция дисфункции миокарда, милдронат.

Дисфункция левого желудочка (ЛЖ) — одно из частых проявления ИБС, осложняющее ее течение, неблагоприятно влияющее на прогноз и приводящее, в конечном итоге, к развитию сердечной недостаточности [3]. Хронические и возобновляющиеся эпизоды ишемии могут привести к адаптационному процессу в метаболизме миокарда, проявляющемся в его «гибернации», определяемой хронической, но обратимой ишемической дисфункцией ЛЖ [2]. «Золотым» стандартом в коррекции гибернирующего миокарда в настоящее время является проведение реваскуляризации миокарда, наиболее изученными методами которой являются чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) и коронарное шунтирование (КШ).

Однако проведение ЧКВ и КШ сопряжено с развитием осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, которые включают в себя дисфункцию миокарда с развитием «оглушенного миокарда» с нарушением локальной сократимости миокарда ЛЖ, нарушения гемодинамики и появление различных аритмий [7;9].

Согласно современным представлениям, ишемические и реперфузионные изменения миокарда, в том числе и при проведении коронарной реваскуляризации, развиваются в результате нарушения метаболизма кардиомиоцитов [13]. Переход нормального метаболизма на анаэробный путь в условиях ишемии, а также накопление избыточного количества свободных жирных кислот при восстановлении коронарного кровотока способствуют ряду патофизиологических и патофизиологических изменений, приводящих к

нарушению сократимости миокарда, изменению биоэлектрической активности кардиомиоцитов и развитию опасных нарушений ритма сердца [8].

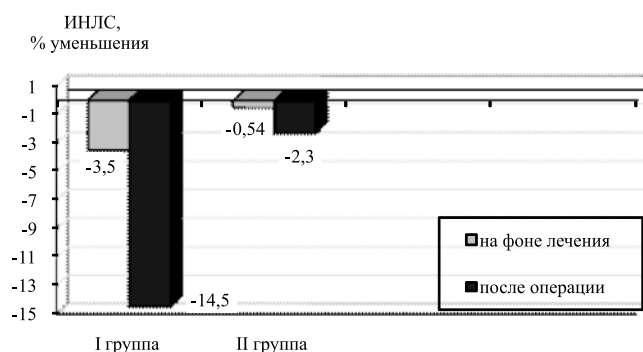
Применяемый в настоящее время у больных ИБС кардиопротектор милдронат способствует оптимизации энергетического метаболизма миокарда в условиях ишемии и реперфузии, ингибируя β-окисление жирных кислот в митохондриях за счет торможения биосинтеза карнитина — переносчика жирных кислот через митохондриальные мембраны.

Целью настоящей работы явилось исследование общей и локальной сократимости миокарда у пациентов со стабильной стенокардией, которым проводилось коронарное шунтирование и чрескожное коронарное вмешательство (транскатетерная баллонная ангиопластика (ТЛБАП) и стентирование коронарных артерий на фоне лечения милдронатом.

Материалы 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. У 71 пациента (54 мужчин и 17 женщин) в качестве метода реваскуляризации было выбрано ЧКВ, 78 пациентам (60 мужчинам и 18 женщинам) выполнено КШ в условиях искусственного кровообращения. Возраст больных варьировал от 41 до 75 лет.

Диагноз стенокардии напряжения подтверждался на основании клинической картины заболевания



Примечание: $p < 0,05$.

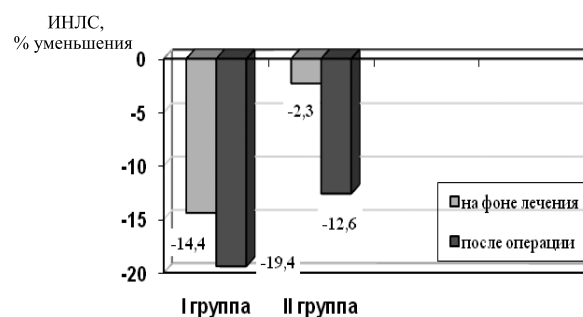
Рис. 1. Изменение показателей локальной сократимости миокарда в процентном отношении (% изменения) у больных стабильной стенокардией до и после проведения КШ на фоне лечения милдронатом.

и результатов пробы с дозированной физической нагрузкой. Всем больным была проведена диагностическая коронароангиография, на основании результатов которой пациентам предлагался тот или иной метод коронарной реваскуляризации. Если выявлялось 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 ЛЖ 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 в анамнезе на милдронат; лечение лекарственными препаратами метаболического действия на момент включения в исследование; наличие в анамнезе тяжелых заболеваний сердечно-сосудистой, дыхательной, нервной, эндокринной, 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



Примечание: $p < 0,05$.

Рис. 2. Изменение показателей локальной сократимости миокарда в процентном отношении (% изменения) у больных стабильной стенокардией до и после проведения ЧКВ на фоне лечения милдронатом.

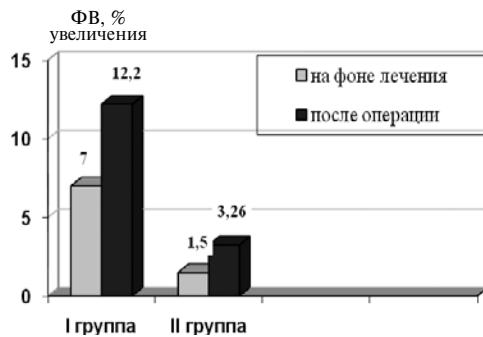
до предполагаемой реваскуляризации к лекарственной терапии, применяемой для лечения стабильной стенокардии, был добавлен препарат милдронат ("Grindex", Латвия) в дозировке 750 мг в сутки в течение трех дней, затем по 750 мг в сутки два раза в неделю.

Вторая группа, состоящая из 70 пациентов (средний возраст — $53,72 \pm 2,23$ лет), явилась контрольной, где больные получали лекарственные препараты, применяемые для лечения стабильной стенокардии: бета-блокаторы, нитраты, блокаторы 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 коронаровентрикулография, на основании которой был избран метод реваскуляризации миокарда. После коронарографии и клинко-инструментального обследования 78 пациентов было выведено из исследования.

Основными причинами исключения пациентов из исследования стали: отзыв информированного согласия; отсутствие морфологических показаний для реваскуляризации миокарда; невозможность выполнения реваскуляризации миокарда в намеченные сроки; «простые» стенозы коронарных артерий; предполагаемая неполная реваскуляризация миокарда; неиспользование искусственного кровообращения при проведении коронарного шунтирования; невозможность проведения коронарного шунтирования.

Группы пациентов были сопоставимы по полу, возрасту, тяжести поражения коронарного русла по данным ангиографии, наличию сопутствующей патологии. При выполнении операции коронарного шунтирования у всех больных применялась стандартная антеградная фармако-холодовая и кровяная кар-



Примечание: $p < 0,05$

Рис. 3. Изменение показателей общей сократимости миокарда в процентном отношении (% изменения) у больных стабильной стенокардией до и после проведения КШ на фоне лечения милдронатом.

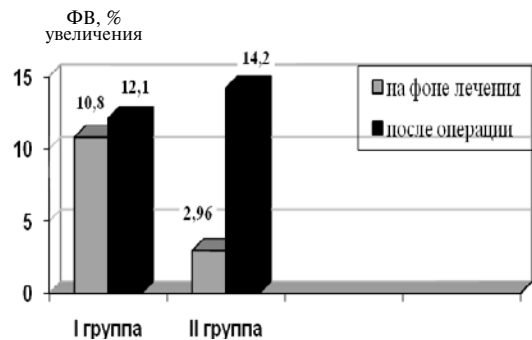
диоплегия в качестве интраоперационной защиты сердца. Различия во времени искусственного кровообращения между группами во время операции были недостоверными. В группе чрескожного коронарного вмешательства всем больным была проведена транслюминальная баллонная ангиопластика со стентированием коронарных артерий; односудистое поражение коронарного русла наблюдалось у 33 больных, двусудистое поражение — у 38.

Параметры общей и локальной сократимости миокарда ЛЖ определяли с помощью эхокардиографии в покое до включения больных в исследование за 10–15 суток до проведения реваскуляризации, за 2–3 дня — до операции на фоне лечения милдронатом и через 10–12 дней — после проведения реваскуляризации. Анализ локальной сократимости основывался на условном разделении ЛЖ на 16 сегментов по методике, предложенной Schiller и рекомендованной Американской ассоциацией эхокардиографии [12].

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

Известно, что при ИБС длительное неадекватное



Примечание: $p < 0,05$

Рис. 4. Изменение показателей общей сократимости миокарда в процентном отношении (% изменения) у больных стабильной стенокардией до и после проведения ЧКВ на фоне лечения милдронатом.

кровообращение сердечной мышцы приводит к снижению сократительной функции миокарда, которая восстанавливается после нормализации кровотока в миокарде и/или снижении его потребности в кислороде, т. е. развитию феномена гибернирующего миокарда [10]. В биохимическом отношении гибернирующий миокард является гипометаболическим состоянием для сохранения энергии, так как жизнеспособность кардиомиоцитов сохраняется благодаря механизмам регулирования их метаболической активности. «Золотым стандартом» воздействия на дисфункцию миокарда, обусловленную гибернацией, является реваскуляризация. При наличии жизнеспособного миокарда даже у пациентов с тяжелым поражением функции и симптомами сердечной недостаточности хирургическая реваскуляризация может быть более эффективной, чем медикаментозное лечение [6;11]. Показано, что восстановление коронарного кровотока приводит не только к восстановлению локальной кинетики сегментов со спящим миокардом, но также к возрастанию общей фракции выброса ЛЖ, уменьшению выраженности симптомов сердечной недостаточности, улучшению выживаемости больных и повышению качества их жизни [4].

Нами было получено улучшение локальной сократимости миокарда уже на фоне лечения милдронатом перед проведением реваскуляризации по сравнению с контрольной группой. Так, в группе пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию, индекс нарушения локальной сократимости (ИНЛС) на фоне лечения милдронатом до операции уменьшился на 3,5%

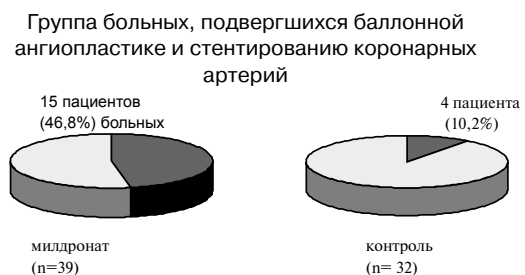


Рис. 5. Появление новых участков гипокинеза миокарда у больных стабильной стенокардией после проведения реваскуляризации миокарда по данным эхокардиографии на фоне лечения милдронатом.

по сравнению с уменьшением ИНЛС в контрольной группе лишь на 0,54% ($p>0,05$). После проведения коронарного шунтирования в группе пациентов, принимающих милдронат, отмечалось достоверное ($p<0,05$) уменьшение ИНЛС на 14,5% от исходного значения (рис. 1).

У пациентов, которым планировались ТЛБАП и стентирование коронарных артерий, отмечалось достоверное уменьшение показателя ИНЛС на фоне применения цитопротектора по сравнению с контрольной группой еще до проведения реваскуляризации. Значение ИНЛС до проведения ТЛБАП и стентирования коронарных артерий в группе больных, принимавших милдронат, уменьшилось на 14,4% ($p<0,05$), в то время как в контрольной группе этот показатель уменьшился на 2,3% ($p>0,05$) (рис. 2). После восстановления перфузии миокарда ИНЛС уменьшалось как на фоне терапии милдронатом, так и на фоне стандартной терапии, где достоверное улучшение локальной сократимости происходило только после хирургической реваскуляризации миокарда ($p<0,001$).

Считается, что наиболее точным прогностическим критерием улучшения общей сократимости миокарда ЛЖ после проведения коронарного шунтирования является количество реваскуляризованных жизнеспособных сегментов миокарда, улучшение локальной сократимости миокарда. Данная закономерность была подтверждена полученными в нашем исследовании данными.

В группе пациентов, получавших милдронат, еще до проведения операции коронарного шунтирования отмечено увеличение показателя фракции выброса (ФВ) на 7% ($p>0,05$), в контрольной группе ФВ увеличилась лишь на 1,5% ($p>0,05$) (рис. 3). После проведения коронарного шунтирования ФВ выросла еще на 5,2% в группе милдроната, причем данное увеличение ФВ явилось достоверным по сравнению с исходным ($p<0,05$). В контрольной группе достоверного увеличения ФВ после операции не произошло.

В группе больных, получавших милдронат, которым в качестве реваскуляризации выбраны ТЛБАП и стентирование коронарных артерий, отмечалось достоверное улучшение ФВ на 10,8%, ($p<0,001$) до операции, в то время как после хирургической реваскуляризации миокарда отмечается тенденция к ее увеличению до 12,1% ($p>0,05$) (рис. 4). В группе пациентов, получавших стандартную терапию, отмечается лишь незначительный прирост фракции выброса на 2,96% ($p>0,05$), в то время как после проведения баллонной ангиопластики ФВ достоверно улучшается ($p<0,05$).

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что при добавлении препарата цитопротекторного действия милдроната к традиционной терапии больных ИБС с дисфункцией ЛЖ, обусловленной «гибернирующим» миокардом, отмечается достоверное повышение показателей общей и локальной сократимости, что

обусловлено, в свою очередь, частично восстановленной сократимостью «гибернирующего» миокарда. После проведения ТЛБАП и стентирования коронарных артерий эти показатели достоверно улучшаются в обеих группах, а после проведения коронарного шунтирования — только в группе больных, получающих дополнительно милдронат. Причем повышение показателей общей сократимости миокарда, вероятнее всего, связано с улучшением локальной сократимости миокарда.

Полученные нами результаты согласуются с данными, имеющимися в литературе, о положительном влиянии милдроната [1] на инотропную функцию миокарда в условиях ишемической дисфункции, что проявляется в улучшении как локальной, так и общей сократимости миокарда ЛЖ. После проведения хирургической реваскуляризации миокарда методом ТЛБАП и стентирования коронарных артерий показатели общей и локальной сократимости достоверно улучшаются только в группе, получавшей стандартную терапию препаратами гемодинамического действия. Поэтому можно говорить о том, что эффективность комбинированной терапии, включающая в себя препараты гемодинамического и цитопротективного действия, сопоставима с эффективностью реваскуляризации миокарда, хотя и уступает последней.

В то же время в группе больных, подвергшихся коронарному шунтированию, достоверное улучшение общей и локальной сократимости миокарда произошло только после операции, несмотря на тенденцию к улучшению данных показателей еще до операции. Вероятно, такое отличие в динамике показателей у пациентов данной группы связано с более тяжелым атеросклеротическим поражением коронарных артерий (наличие поражения трех и более коронарных артерий) по сравнению с больными в группе ТЛБАП и более выраженной хронической коронарной недостаточностью, приведшей к нарушению сократительной способности сердца.

Появление «оглушенного миокарда» во время восстановления кровотока по коронарным артериям в ходе реваскуляризации, а также интраоперационная ишемия миокарда способствуют развитию постоперационной дисфункции миокарда ЛЖ, характеризующейся снижением сократимости миокарда и появлением новых участков гипокинеза [5].

Нами было показано, что и после проведения коронарного шунтирования, и после ТЛБАП и стентирования коронарных артерий на фоне улучшения локальной сократимости миокарда у пациентов всех групп исследования отмечено появление новых участков гипокинеза по данным эхокардиографии. Причем количество таких пациентов являлось достоверно более низким в группах больных, получающих в предоперационном и послеоперационном периоде милдронат.

Так, появление новых участков гипокинеза выявлено у 4 (10,%) больных в группе милдроната по сравне-

нию с 17 (45%) пациентами в контрольной группе после проведения коронарного шунтирования (рис. 5).

В группе пациентов после ТЛБАП и стентирования коронарных артерий, на фоне лечения милдронатом появление новых участков гипокинеза было выявлено у 4 пациентов (10,2%), по сравнению с группой больных, получавших стандартную терапию, где новые участки гипокинеза выявлены у 15 больных (46,8%).

Выводы

1. На фоне лечения милдронатом в предоперационном и послеоперационном периоде коронарного шунтирования отмечалось улучшение общей и локальной сократимости миокарда, что сопровождалось увеличением фракции выброса на 7% и уменьшением ИНЛС на 3,5% до проведения операции и достоверным увеличением фракции выброса

на 5,2% и уменьшением ИНЛС на 11% по сравнению с исходными показателями после реваскуляризации.

2. При назначении милдроната уже до проведения ТЛБАП отмечается улучшение показателей общей и локальной сократимости, что выражается в достоверном увеличении фракции выброса на 10,8% и сократительной способности миокарда ЛЖ на 17,3%, достоверным уменьшением индекса нарушения локальной сократимости на 14,2%. В контрольной группе достоверное улучшение этих показателей наблюдается только после проведения реваскуляризации миокарда.

3. Применение милдроната в предоперационном периоде КШ и ЧКВ способствует ограничению развития послеоперационной дисфункции миокарда, вызванной феноменом реперфузии и “оглушения” миокарда.

Литература

1. Калвиныш И.Я. Милдронат: механизм действия и перспективы его применения // Рига, ПАО «Гриндекс», 2002.
2. Лечение стабильной стенокардии. Рекомендации специальной комиссии Европейского общества кардиологов // Прил. РМЖ, т.2, № 1, 1998.
3. Маколкин В.И. Ишемическая дисфункция миокарда и пути ее коррекции // Ишемическая болезнь сердца, № 2, 2000.
4. Маколкин В.И., Осадчий К.К. Роль миокардиальной цитопroteкции в оптимизации лечения ишемической болезни сердца // Consilium Medicum. № 5, том 6, 2004, с.304–307.
5. Astein C.S. Изменение основного энергетического субстрата миокарда, как способ защиты от ишемического повреждения: результаты, полученные в клинике // Медикография.-1999.- Вып.60.-Т.21.-№ 2.-с. 13–20.
6. Colombo A., Hall P., Nakamura S. et al. Intracoronary stenting without anticoagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance // Circulation, 1995, 91: pp. 1676–1688.
7. Ferreira R., Burgos M., Llesuy S. et al. Reduction of reperfusion injury with mannitol cardioplegia // Ann.Thorac.Surg. 1989;48:77–84.
8. Lopaschuk GD et al. Оптимизация метаболизма сердечной мышцы: новый подход к лечению ишемической болезни сердца? // Медикография 1999, том 21, № 2:21–28.
9. Medical and Cellular Implications of Stunning, Hibernation, and Preconditioning // Circulation.1998;97:1848–1867.
10. Rahimtoola S.H. The hibernating myocardium // Am. Heart J. 1989;117:211–221.
11. Ramos C.L., Pou S., Brigant B.E. et al. Spin trapping evidence for myeloperoxidase-dependent hydroxyl radical formation by human neutrophils and monocyte // J Biol-Chem 1992; 267:8307–8312.
12. Schiller N.B., Shah P.M., Crawford M. et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography // J.Am.Soc.Echocardiography. – 1989. – Vol.2. – P.358–367.
13. Taegtmeyer H. Energy substrate metabolism, myocardial ischaemia and target for pharmacotherapy // Am.J.Cardiol. 1998;82:54K–60K.

Abstract

In total, 149 patients, aged 41–75 years, with Functional Class (FC) II–III stable angina, who underwent coronary artery bypass graft surgery (CABG) or percutaneous coronary intervention (PCI), were examined. Group I (n=79) received standard therapy, as well as post-intervention mildronate therapy (750 mg/day for three days, then 750 mg per day twice a week). Group II (79 controls) did not receive any metabolic medications. Total and local left ventricular (LV) myocardial contractility was assessed by echocardiography 10–15 days before, 2–3 days before, and 10–12 days after the revascularisation. Mildronate therapy was associated with total and local myocardial contractility improvement, observed even before the intervention and further increasing after the operation. It was also linked to the reduction in post-revascularisation, reperfusion-related LV myocardial dysfunction.

Key words: Stable angina, coronary revascularisation, myocardial dysfunction correction, mildronate.

Поступила 22/02-2009

© Коллектив авторов, 2009

E-mail: Cardio-15@yandex.ru

[Гордеев И.Г. (*контактное лицо) — доцент кафедры госпитальной терапии № 1, Лучинкина Е.Е. — ассистент кафедры, Хегай С.В. — доцент кафедры].