

КАРДИОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ ТРИМЕТАЗИДИНА ПРИ УШИБЕ СЕРДЦА (экспериментальное исследование)

О. В. Корпачева, В. Т. Долгих

ГОУ ВПО Омская государственная медицинская академия
Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию;
Кафедра патофизиологии с курсом клинической патофизиологии

Cardioprotective Effect of Trimetazidine in Cardiac Contusion (Experimental Study)

O. V. Korpacheva, V. T. Dolgikh

Department of Pathophysiology with a Course of Clinical Pathophysiology, Omsk State Medical Academy,
Federal Agency for Health Care and Social Development

Цель исследования. Изучить эффективность предварительного введения триметазида при экспериментальном ушибе сердца с целью уменьшения выраженности посттравматической миокардиальной дисфункции. **Материал и методы.** Эксперименты выполнены на белых беспородных крысах-самцах, наркотизированных тиопенталом натрия. Ушиб сердца воспроизводили с помощью оригинального устройства, имитирующего удар передней грудной стенки о стойку руля при столкновении движущегося автомобиля с препятствием. У части животных травма наносилась после предварительного введения триметазида (25 мг/кг массы внутривенно). До моделирования ушиба сердца, а также в различные сроки посттравматического периода регистрировали электрокардиограмму, АД в левой сонной артерии прямым методом, интегральную реограмму и первую производную дифференциальной реограммы. Рассчитывали ударный объем сердца, минутный объем сердца, общее периферическое сопротивление сосудов. **Результаты и обсуждение.** Предварительное введение триметазида в значительной степени предотвращало развитие аритмий в раннем посттравматическом периоде, а также улучшало показатели системной гемодинамики: ударный объем, минутный объем сердца, артериальное давление, общее периферическое сопротивление сосудов. Интегральным критерием эффективности профилактического использования триметазида при ушибе сердца явилось отсутствие летальности в течение первого часа посттравматического периода. **Заключение:** триметазид оказывает кардиопротекторное действие при экспериментальном ушибе сердца, что обосновывает возможность клинического применения препарата, а также косвенно свидетельствует об участии ишемически-гипоксического механизма в травматическом повреждении сердца. **Ключевые слова:** экспериментальный ушиб сердца, центральная гемодинамика, аритмии, триметазидин.

Objective: to study the efficiency of pre-administration of trimetazidine in experimental cardiac contusion in order to lower the degree of posttraumatic myocardial dysfunction. **Materials and methods:** experiments were carried out on non-inbred albino male rats anesthetized with sodium thiopental. Cardiac contusion was reproduced by an original device that imitated a blow of the steering wheel to the anterior chest, as that observed when a moving car clashes against an obstacle. Some animals were traumatized after preadministration of trimetazidine (25 mg/kg intraperitoneally). An electrocardiogram, left carotid blood pressure, an integral rheogram, and the first derivative of a differential rheogram were recorded in the direct fashion prior to cardiac contusion simulation and in different posttraumatic periods. Stroke volume, cardiac output, and total peripheral vascular resistance were calculated. **Results.** Preinjection of trimetazidine significantly prevented the development of arrhythmias in the early posttraumatic period and improved systemic hemodynamic parameters: stroke volume, cardiac output, blood pressure, and total peripheral vascular resistance. No death case within the first hour of a posttraumatic period was an integral criterion for the efficiency of preventive use of trimetazidine in cardiac contusion. **Conclusion:** trimetazidine produces a cardioprotective effect in experimental cardiac contusion, which shows it possible to clinically use the agent and provides indirect evidence that the ischemically hypoxic mechanism is involved in cardiac traumatic lesion. **Key words:** experimental cardiac contusion, central hemodynamics, arrhythmias, trimetazidine.

Выполненными ранее исследованиями [1] показано, что максимум летальности при экспериментальном ушибе сердца (УС) приходится на первый час посттравматического периода. Причиной гибели экспериментальных животных являются прогрессирующие нарушения центральной гемодинамики, определяющую роль среди которых играет артериальная гипотензия

как проявление острой сердечной недостаточности. В основе снижения производительной функции сердца в этой ситуации лежит угнетение сократимости миокарда вследствие прямого воздействия механической энергии на кардиомиоциты и коронарные сосуды [2]. Иными словами, специфические функции клеток страдают отчасти вследствие структурных повреждений, отчасти

Показатели центральной гемодинамики в течение 1 ч после ушиба сердца ($M \pm m$)

Этап эксперимента	Группа и подгруппа	Значения показателей				
		ЧСС, мин ⁻¹	УО, мкл	МОС, мл/мин	АД, мм рт. ст.	ОПСС, 10 ³ дин·с·см ⁻⁵
Исходно	I	374±2,3	115,1±1,11	43,0±0,95	124,8±1,22	232,1±1,61
	II	361±10,7	115,8±0,82	41,8±1,25	129,7±2,49 [^]	252,2±11,22 [^]
3 мин	Ia	228±2,5*	89,4±1,72*	20,4±0,43*	67,2±1,38*	263,3±2,21*
	Iб	246±3,1*	92,0±1,69*	22,6±0,65*	84,5±1,33*	298,9±2,62*
10 мин	II	331±9,9* [^]	106,2±1,81* [^]	35,3±1,1* [^]	120,7±3,14* [^]	277,8±12,55
	I	307±10,1	94,2±0,62*	28,9±1,39*	77,5±1,41*	213,9±2,56*
20 мин	II	330±10,0* [^]	109,2±1,01* [^]	36,2±1,03* [^]	124,3±3,70 [^]	278,3±12,31 [^]
	I	333±3,8*	96,5±0,5*	31,1±1,37*	79,4±1,41*	197,9±5,0*
30 мин	II	337±8,2*	109,6±0,81* [^]	36,9±0,87* [^]	123,0±3,49 [^]	268,7±10,80 [^]
	I	343±6,6*	95,9±0,45*	32,9±1,02*	80,9±1,46*	196,2±4,65*
40 мин	II	345±8,9	113,8±1,05 [^]	39,3±1,01 [^]	125,0±2,85 [^]	258,2±8,73 [^]
	I	335±4,5*	98,1±0,82*	32,9±1,05*	84,7±1,25*	205,9±3,57*
50 мин	II	345±7,7	112,4±0,86* [^]	38,7±0,81* [^]	125,0±2,62 [^]	259,8±8,14 [^]
	I	334±3,5*	98,5±0,7*	32,9±1,1*	86,5±1,18*	210,3±3,11*
60 мин	II	350±7,8 [^]	113,3±1,0* [^]	39,6±0,7 [^]	125,7±2,51 [^]	255,2±7,59 [^]
	I	335±2,6*	98,0±2,4*	32,8±0,92*	86,3±2,02*	210,1±3,26*
	II	348±8,3	112,8±0,97* [^]	39,2±0,75* [^]	125,0±2,2 [^]	252,7±6,60 [^]

Примечание. I — группа травмированных животных без предварительного введения триметазида ($n=60$); Ia и Ib — подгруппы с разной степенью снижения АД после травмы; II — группа травмированных животных с предварительным введением триметазида ($n=25$); * — различия достоверны ($p<0,05$) в сравнении с исходными значениями в пределах одной группы (подгруппы); [^] — различия достоверны ($p<0,05$) между II и I группами в один и тот же срок наблюдения.

вследствие нарушений регионарного кровотока и микрогемодинамики. Включаются ишемически-гипоксические механизмы клеточного повреждения, основу которых составляют нарушения энергетического метаболизма кардиомиоцитов. В частности, происходит так называемый сдвиг от окисления глюкозы к β -окислению свободных жирных кислот (СЖК). Такой путь образования АТФ требует больших затрат кислорода и оказывается метаболически невыгодным в условиях ишемии/гипоксии [3].

С этих позиций изменение метаболизма кардиомиоцитов при ишемии/гипоксии рассматривается как точка приложения фармакологического воздействия, в частности, триметазида, кардиопротекторное действие которого доказано в эксперименте и клинике при различных ситуациях несоответствия между доставкой кислорода к кардиомиоцитам и потребностью в нем [4–6]. Изменяя энергетический субстрат, препарат поддерживает метаболизм миокардиоцитов и обеспечивает тем самым защиту миокарда от ишемического повреждения.

Цель работы — изучить эффективность использования селективного ингибитора 3-КАТ триметазида при экспериментальном УС.

Материалы и методы

Эксперименты выполнены на 95 белых беспородных крысах-самцах массой 250–300 г, наркотизированных тиопенталом натрия (ОАО «Синтез», Россия) в дозе 60 мг/кг внутривенно, в соответствии с требованиями приказов № 1179 МЗ СССР от 10.10.1983 и № 267 МЗ РФ от 19.06.2003, а также «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», «Правилами по обращению, содержанию и умерщвлению экспериментальных животных», утвержденными МЗ СССР (1977) и МЗ РСФСР (1977). Ушиб сердца

моделировали с помощью оригинального устройства [7], имитирующего удар передней грудной стенки о стойку руля при столкновении движущегося автомобиля с препятствием. До моделирования ушиба сердца и в течение первого часа посттравматического периода регистрировали частоту дыхания (ЧД), частоту сердечных сокращений (ЧСС), давление крови (АД) в левой сонной артерии прямым методом, электрокардиограмму (ЭКГ) в трех стандартных отведениях (CARDIOVIT AT-1, Schiller, Швеция), интегральную реограмму и первую производную дифференциальной реограммы по методике Ш.И. Исмаилова и соавт. в модификации В. В. Карпицкого и соавт. [8] с использованием реографа РПГ 2-02 и регистратора Н-338-6П. Рассчитывали следующие показатели: ударный объем сердца (УО), минутный объем сердца (МОС), общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС). I группу ($n=60$) составили травмированные животные без предварительного введения триметазида, II группу ($n=25$) — животные, которым за 30 мин до травмы вводился триметазидин (Веро-триметазидин, ЗАО «Верофарм», Россия) в дозе 25 мг/кг массы внутривенно [9]. Контрольную группу (III) составили наркотизированные животные без моделирования ушиба сердца и без введения триметазида ($n=10$). Статистическую обработку проводили с использованием программы Biostat, достоверность различий оценивали с помощью парного (для зависимых выборок) и непарного (для независимых выборок) t -критерия Стьюдента [10].

Результаты и обсуждение

Данные, представленные в табл. 1, отражают существенные различия состояния центральной гемодинамики в посттравматическом периоде экспериментального УС в группах сравнения. Так, в группе экспериментальных животных с предварительным введением триметазида (II группа) достоверно выше по сравнению с группой травмированных животных без предварительного введения препарата (I группа) была величина МОС, причем во всех исследовательских точ-

Таблица 2

Частота регистрации (% животных) изменений на ЭКГ в течение 1 ч после ушиба сердца						
Изменения на ЭКГ	Урежение ЧСС	Синусовая аритмия	Снижение вольтажа	НЭС	ЖЭС	ПЖТ
Частота регистрации	I – 100 II – 100	I – 10 II – 0	I – 13,33 II – 0	I – 38,3 II – 4	I – 18,3 II – 0	I – 1,66 II – 0
Изменения на ЭКГ	Гетеротопные ритмы					
	PR	СУР	НУР	МНВР	ИВР	АВД
Частота регистрации	I – 41,66 II – 0	I – 11,66 II – 4	I – 1,66 II – 4	I – 16,66 II – 0	I – 13,33 II – 0	I – 1,66 II – 0
Изменения на ЭКГ	НВПП и НВЖП	АВ–блокады			Подъем ST	Депрессия ST
		I степени	II степени	III степени		
Частота регистрации	I – по 8,33 II – 0	I – 25 II – 0	I – 1,66 II – 0	I – 8,33 II – 0	I – 38,3 II – 0	I – 3,3 II – 0

Примечание. I – группа травмированных животных без предварительного введения триметазида ($n=60$); II – группа травмированных животных с предварительным введением триметазида ($n=25$); НЭС – наджелудочковые экстрасистолы; ЖЭС – желудочковые экстрасистолы; ПЖТ – пароксизмальная желудочковая тахикардия; PR – предсердные ритмы; СУР – среднеузловой ритм; НУР – нижеузловой ритм; МНВР – миграция наджелудочкового водителя ритма; ИВР – идиовентрикулярный ритм; АВД – атриовентрикулярная диссоциация; НВПП – нарушение внутрипредсердной проводимости; НВЖП – нарушение внутрижелудочковой проводимости.

Таблица 3

ЧД, ЧСС и АД у животных контрольной группы ($n=10$), наркотизированных тиопенталом, в течение 1 ч после катетеризации сонной артерии ($M \pm m$)

Этап эксперимента	ЧД, мин ⁻¹	ЧСС, мин ⁻¹	АД, мм рт. ст.
Сразу после катетеризации	63±1,8	377±3,7	125±1,8
10 мин	62±1,8	376±2,9	125±1,8
20 мин	61±2,2	377±2,6	124±1,6
30 мин	60±1,4	379±3,1	123±0,9
40 мин	59±2,3	375±3,1	124±1,3
50 мин	63±1,7	371±2,5	124±1,4
60 мин	63±1,8	376±1,7	124±1,5

ках посттравматического периода. Очевидно, что увеличение МОС происходило преимущественно за счет достоверно более высоких значений УО. Дополнительную «поддержку» величины МОС в первые минуты после травмы обеспечивал и показатель ЧСС, значения которого у животных II группы снижались в меньшей степени, нежели в группе без использования препарата.

Предварительное введение триметазида оказало также благоприятное влияние на величину АД на всех этапах эксперимента, в том числе и до моделирования УС. Значения показателя превышали таковые в группе без использования препарата на 79–44% в различные сроки наблюдения. Достоверно выше у животных II группы было и ОПСС, за исключением срока 3 мин, когда происходило его повышение в обеих группах сравнения.

Существенные различия между группами были получены при оценке данных электрокардиографического исследования. Как представлено в табл. 2, предварительное введение триметазида привело к значительному уменьшению как «ассортимента», так и частоты регистрации нарушений сердечного ритма и проводимости. Из 25 животных этой группы аритмии были зарегистрированы лишь у двух животных: у одного – короткий эпизод среднеузловой ритма и единичные наджелудочковые экстрасистолы, у другого – короткий эпизод нижеузловой ритма. Урежение ЧСС

сразу после травмы происходило у 100% животных II группы, однако степень этого урежения была меньше, чем в группе без использования препарата (до 91,3 и 65,8%, соответственно). Более полноценным было и восстановление ЧСС к концу первого часа посттравматического периода (до 96,4% исходных значений во II группе и до 89,7% – в I группе).

Летальности в течение первого часа посттравматического периода в группе животных с предварительным введением триметазида не было, тогда как в группе сравнения этот показатель в этот же срок составил 10%.

Введение тиопентала натрия интактным животным (III группа; данные приведены в табл. 3) не оказывало существенного влияния на ЧД, ЧСС и АД в течение 1 ч наблюдения.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о том, что профилактическое введение триметазида значительно улучшает течение посттравматического периода экспериментального УС, что выражается в поддержании ритмической, сократительной функций сердца и гемодинамики в целом. Интегральным показателем эффективности фармакологического воздействия является отсутствие летальности в данной группе экспериментальных животных.

Согласно литературным данным, триметазидин не обладает прямыми гемодинамическими эффектами

(сосудо- или коронарорасширяющим), не влияет на функции автоматизма и проводимости. В то же время известно, что он может улучшать сократимость миокарда в условиях его ишемической дисфункции [11]. В основе подобного кардиопротекторного действия препарата лежат «метаболические» механизмы. Блокируя 3-кетоацил-КоА-тиолазу, препарат замедляет окисление СЖК, что приводит к повышению окисления глюкозы. В условиях ишемии/гипоксии анаэробное расщепление глюкозы является более экономичным, поскольку в пересчете на 1 моль затраченного кислорода при расщеплении глюкозы образуется на 12% больше АТФ, чем при окислении СЖК [12]. Изменение энергетического субстрата тормозит развитие «ишемического каскада», включающего уменьшение синтеза АТФ, нарушения ионного равновесия, клеточный ацидоз, повреждение клеточных мембран, перегрузку кардиомиоцитов ионами кальция и, как следствие, наруше-

ние сначала диастолической, а затем систолической функций миокарда [13].

Улучшение ритмической и сократительной функций сердца, а также гемодинамики в целом под влиянием триметазидина носит вторичный характер, являясь следствием прямого эффекта препарата — улучшения энергетического метаболизма кардиомиоцитов.

Заключение

Полученные данные об эффективности триметазидина как кардиопротектора при экспериментальном ушибе сердца могут служить, с одной стороны, обоснованием клинического применения препарата, а с другой — косвенным доказательством участия ишемически-гипоксического механизма повреждения миокарда при данном варианте тупой травмы сердца.

Литература

1. Корпачева О. В. Нарушения центральной гемодинамики при экспериментальном ушибе сердца. Омский науч. вестн. 2006; 3: 74–78.
2. Schwab R. A. Myocardial Contusion. www.trombosis-consult.com/articles/Textbook/77 myocardial contusion.html
3. Arstein C. S. Изменение основного энергетического субстрата миокарда как способ защиты от ишемического повреждения: результаты, полученные в эксперименте и клинике. Медикография 1999; 21 (3): 13–20.
4. Маколкин В. И., Осадчий К. К. Роль миокардиальной цитопroteкции в оптимизации лечения ишемической болезни сердца. Consilium Medicum 2004; 6 (5): 304–307.
5. Sabbah H. N., Stanley W. C. Partial fatty acid oxidation inhibitors: a potentially new class of drugs for heart failure. Eur. J. Heart Fail. 2002; 4: 3–6.
6. Кастанян А. А., Неласов Н. Ю., Ерошенко О. Л. и др. Влияние 3-КАТ ингибитора триметазидина на показатели глобальной и регионарной систолической и диастолической функции миокарда левого желудочка у больных сочетанным постинфарктным ишемическим синдромом. Журн. Сердечная недостаточность 2004; 5 (3): 140–144.
7. Долгих В. Т., Корпачева О. В., Еришов А. В. Способ моделирования ушиба сердца у мелких лабораторных животных (полезная модель). Пат. № 37427 РФ, МПК 7 G09B9/00. — № 2003133897/20 (036729); Заявлено 24.11.03; Приоритет 24.11.03; Оpubл. 20.04.04. Бюл. изобретений 2004; 11.
8. Карпицкий В. В., Словеснов С. В., Перих Р. А. Определение сердечного выброса у мелких лабораторных животных методом тетраполяриной реографии. Патол. физиология и эксперим. терапия 1986; 1: 74–77.
9. Смирнов А. В., Зарубина И. В., Криворучко Б. И., Миронова О. П. Влияние триметазидина на метаболизм мозга при острой ишемии, осложненной гипоксией. Бюл. эксперим. биологии и медицины 2000; 1 (2): 142–144.
10. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. М.: Практика; 1998.
11. Lopaschuk G. D., Kozak R. Trimetazidine inhibits fatty acid oxidation in the heart [abstract]. J. Moll. Cell Cardiol. 1998; 30: A 124.
12. Opie L. H. The Heart. 2nd ed. NY: Raven Press; 1991. 211.
13. Lopaschuk G. D., Kantor P. F., Dyck J. R. B. Оптимизация метаболизма сердечной мышцы: новый подход к лечению ишемической болезни сердца? Медикография 1999; 21 (3): 21–28.

Поступила 27.04.07