

Оптимизация комплексной программы преабилитации пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца при выполнении коронарного шунтирования

Юлия Александровна Аргунова*, Татьяна Николаевна Зверева,
Светлана Александровна Помешкина, Анна Валерьевна Иванова,
Ольга Михайловна Поликутина, Ольга Викторовна Груздева,
Василий Васильевич Кашталап, Ольга Леонидовна Барбараш

Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний
Россия, 650002, Кемерово, Сосновый бульвар 6

Цель. Оценить эффективность комплексной программы преабилитации, включающей оптимизацию медикаментозной терапии, пациентов при выполнении коронарного шунтирования (КШ).

Материал и методы. Обследовано 56 пациентов мужского пола со стабильной стенокардией перед выполнением планового КШ в условиях искусственного кровообращения. После оценки критериев включения и исключения пациенты были рандомизированы на две группы. Пациентам группы 1 (n=28) проводилась предоперационная подготовка (преабилитация) в течение 14 дней, включавшая обучение, элементы физической реабилитации. К стандартной медикаментозной терапии был добавлен триметазидин 80 мг/сут. Пациентам группы 2 (n=28) подготовка к операции проводилась в том же объеме, но без назначения триметазидина. Помимо рутинных методов предоперационного обследования пациентов, оценивалась толерантность к физической нагрузке по результатам теста шестиминутной ходьбы, глобальная деформация левого желудочка (ЛЖ) в продольном направлении по данным трансторакальной эхокардиографии (ЭХО-КГ) по методике «speckle-tracking», определялась концентрация тропонина Т в сыворотке крови. Исследование выполнялось исходно при поступлении в клинику и в послеоперационном периоде на 5-7 сутки.

Результаты. В предоперационном периоде пациенты не различались по основным клинико-анамнестическим характеристикам, а также основным дооперационным параметрам ЭХО-КГ и показателям продольной деформации ЛЖ. Основные характеристики интраоперационного периода также были сопоставимы в изучаемых группах. Суммарное число осложнений раннего послеоперационного периода в изучаемых группах значимо не различалось и составило 17 (61%) в группе 1 и 18 (64%) в группе 2 (p>0,05).

В обеих группах после операции наблюдалось значимое снижение показателя фракции выброса ЛЖ (p<0,01) в совокупности с ухудшением параметров продольной деформации по сравнению с дооперационными значениями. При этом в группе пациентов без триметазидина отмечено значимое ухудшение показателей продольного стрейна после КШ по сравнению с дооперационными значениями (p=0,01). В группе триметазидина изменение большинства показателей продольной деформации после операции оказалось статистически незначимым. Значения параметров GLPS LAX и GLPS Avg после операции в группе триметазидина оказались достоверно выше таковых в группе контроля (p=0,04).

Пациенты группы 1 по сравнению с группой 2 продемонстрировали значимо лучшие показатели при оценке толерантности к физической нагрузке: 370,0 [260,0;415,0] и 242,0 [202,0;350,0] м, соответственно (p=0,0059).

Заключение. Результаты проведенного исследования демонстрируют лучшую послеоперационную динамику показателей продольной деформации ЛЖ и прирост толерантности к физической нагрузке на фоне включения триметазидина 80 мг/сут в программу преабилитации пациентов при плановом КШ. Это позволяет рассматривать данный подход к предоперационной подготовке как дополнительный инструмент кардиопротекции и оптимизации функционального статуса пациентов.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, коронарное шунтирование, кардиопротекция, преабилитация, триметазидин.

Для цитирования: Аргунова Ю.А., Зверева Т.Н., Помешкина С.А., Иванова А.В., Поликутина О.М., Груздева О.В., Кашталап В.В., Барбараш О.Л. Оптимизация комплексной программы преабилитации пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца при выполнении коронарного шунтирования. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(4):508-515. DOI:10.20996/1819-6446-2020-08-06

Optimization of a Comprehensive Prehabilitation Program for Patients with Stable Coronary Artery Disease Undergoing Elective Coronary Artery Bypass Grafting

Yulia A. Argunova*, Tatiana N. Zvereva, Svetlana A. Pomeshkina, Anna V. Ivanova, Olga M. Polikutina, Olga V. Gruzdeva,
Vasiliy V. Kashtalap, Olga L. Barbarash
Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases
Sosnoviy bulv. 6, Kemerovo, 650002 Russia

Aim. To evaluate the effectiveness of a comprehensive prehabilitation program including the optimization of drug therapy for patients undergoing elective coronary artery bypass grafting (CABG).

Material and methods. 56 male patients with stable angina referred to elective on-pump CABG were enrolled in a study. All patients were screened for eligibility according to the inclusion/exclusion criteria and then randomized into two groups. Group 1 patients (n=28) underwent preoperative management (prehabilitation) for 14 days, including patient education and physical rehabilitation. Trimetazidine in a dose of 80 mg per day was added to the standard drug therapy. Group 2 patients (n=28) underwent similar preoperative management, but with the standard drug therapy without trimetazidine. In addition to the routine methods of preoperative management, all patients underwent the 6-minute walk test (6MWT) to assess exercise tolerance and speckle tracking echocardiography to measure left ventricular (LV) longitudinal deformation. Serum troponin T was measured in all patients. The measurements were performed at admission and after the surgery.

Results. Patients did not differ in the main clinical and demographic data, as well as the main preoperative speckle tracking echocardiography findings. The intraoperative parameters were comparable in both groups. The rate of early postoperative complications was 61% (n=17) in Group 1 and 64% (n=18) in Group 2 (p>0.05).

LV ejection fraction significantly decreased postoperatively in both groups ($p < 0.01$) as well as LV longitudinal deformation as compared to the baseline. Patients receiving the standard therapy without trimetazidine reported a significant decrease in the longitudinal strain after CABG compared with the baseline ($p = 0.01$). There were no statistically significant differences in most preoperative and postoperative indicators of longitudinal deformation among patients treated with trimetazidine. Postoperative values of GLPS-LAX and GLPS-Avg were significantly higher in the trimetazidine group than those in the control group ($p = 0.04$).

Group 1 patients reported longer distance covered in 6MWT than Group 2 patients while assessing exercise tolerance: 370.0 [260.0;415.0] vs 242.0 [202.0;350.0] m, respectively ($p = 0.0059$).

Conclusion. The addition of trimetazidine in a dose of 80 mg daily in the prehabilitation program for patients undergoing elective CABG demonstrated better postoperative indicators of LV longitudinal deformation and an increase in exercise tolerance. Obtained findings allowed considering this approach to the preoperative management as an additional method of cardiac protection and optimization of the functional status of patients

Keywords: coronary artery disease, coronary artery bypass grafting, cardioprotection, prehabilitation, trimetazidine.

For citation: Argunova Y.A., Zvereva T.N., Pomeschkina S.A., Ivanova A.V., Polikutina O.M., Gruzdeva O.V., Kashtalov V.V., Barbarash O.L. Optimization of a Comprehensive Prehabilitation Program for Patients with Stable Coronary Artery Disease Undergoing Elective Coronary Artery Bypass Grafting. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(4):508-515. DOI:10.20996/1819-6446-2020-08-06

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): argunova-u@mail.ru

Received/Поступила: 24.04.2020

Accepted/Принята в печать: 04.06.2020

Коронарное шунтирование (КШ), продолжая оставаться одним из наиболее востребованных методов хирургического лечения ишемической болезни сердца (ИБС), даже на современном этапе сопровождается достаточно высоким числом послеоперационных осложнений [1]. Проблема усугубляется имеющимися тенденциями в отношении «портрета» пациента, подвергаемого кардиохирургическому вмешательству: растет число пациентов старшей возрастной группы, имеющих значимый коморбидный фон [2,3]. Это актуализирует необходимость совершенствования подходов к периоперационному ведению пациентов с акцентом на органопroteкцию, для этого целесообразным представляется использовать период ожидания пациентом операции [4]. В данном контексте все большую актуальность приобретает использование преабилитации как комплекса мер по предоперационной подготовке пациента, включающего обучение, адекватную медикаментозную терапию, лечебную и дыхательную гимнастику, физические тренировки, методы психопрофилактики и психокоррекции. В данном комплексе мер оптимизация медикаментозной терапии может рассматриваться как эффективный и безопасный способ обеспечения органопroteкции и модификации операционного риска.

Триметазидин в составе базисной антиангинальной терапии повышает толерантность клеток к ишемии за счет переключения метаболизма с окисления жирных кислот на окисление глюкозы. Имеются данные о протективных эффектах триметазидина в отношении ишемически-реперфузионного повреждения за счет улучшения эндотелиальной функции и увеличения коронарного резерва [5]. Это позволяет рассматривать триметазидин как дополнительный инструмент обеспечения органопroteкции, в том числе, в когорте пациентов перед прямой реваскуляризацией миокарда.

Целью настоящего исследования явилось оценить эффективность комплексной программы преабилитации, включающей оптимизацию медикаментозной терапии пациентов перед плановым КШ.

Материал и методы

В исследование было включено 56 пациентов мужского пола со стабильной стенокардией перед выполнением планового КШ в условиях искусственного кровообращения (ИК), поступивших в клинику для предоперационной подготовки. Пациенты имели многососудистое поражение коронарных артерий, балл по шкале SYNTAX – 26,2 [23,7;30,2]. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ, пациентами было подписано добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения явились: возраст старше 75 лет, индекс массы тела (ИМТ) > 35 кг/м², наличие фибрилляции предсердий, болезнь Паркинсона или симптомы паркинсонизма, печеночная недостаточность тяжелой степени (10-15 баллов по Чайлд-Пью), почечная недостаточность с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин, нестабильная стенокардия или течение инфаркта миокарда (ИМ), декомпенсация хронической сердечной недостаточности (ХСН), фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) $< 40\%$, планируемые реконструктивные вмешательства на экстракраниальных и периферических артериях, коррекция клапанных пороков сердца.

После оценки критериев включения и исключения в предоперационном периоде пациенты были рандомизированы на две группы. Пациентам группы 1 ($n = 28$, возраст 66,0 [57,0;71,0] лет) проводилась предоперационная подготовка (преабилитация) в следующем объеме: образовательные программы, медикаментозная терапия ИБС (ингибиторы ангиотен-

зинпревращающего фермента/антагонисты рецепторов ангиотензина II, бета-адреноблокаторы, статины, ацетилсалициловая кислота), занятия лечебной и дыхательной гимнастикой, дозированной ходьбой. К стандартной медикаментозной терапии был добавлен триметазидин (Предуктал ОД) 80 мг/сут в течение 14 дней предоперационного периода. Пациентам группы 2 (n=28, возраст 64,0 [59,0;66,0] лет) подготовка к операции проводилась в том же объеме, но без назначения триметазидина. Всем пациентам была выполнена прямая реваскуляризация миокарда в условиях искусственного кровообращения в полном объеме.

При поступлении в клинику, помимо предоперационного обследования в рамках рутинной практики, оценивалась толерантность к физической нагрузке по результатам теста шестиминутной ходьбы (ТШХ), глобальная деформация ЛЖ в продольном направлении по данным трансторакального эхокардиографического исследования (ЭХО-КГ), определялась концентрация тропонина Т в сыворотке крови.

ЭХО-КГ проводилась с использованием аппарата General Electric Vivid iq, мультимодальным секторным фазированным датчиком 3Sc-RS с частотой 1,3-4,0 МГц. Определялись следующие морфометрические и функциональные параметры: размеры полостей сердца – левых предсердия (ЛП) и желудочка (ЛЖ), конечный систолический и диастолический размеры ЛЖ (КСР ЛЖ и КДР ЛЖ), конечный систолический и диастолический объемы ЛЖ (КСО ЛЖ и КДО ЛЖ), толщина стенок ЛЖ и межжелудочковой перегородки (МЖП), ФВ ЛЖ по методике Тейхольца. Глобальная деформация ЛЖ в продольном направлении оценивалась в двухмерном режиме из апикальной позиции по методике «speckle-tracking» при использовании опции «AFI». Анализировались следующие параметры: усредненная глобальная деформация ЛЖ в продольном направлении (global longitudinal peak strain (GLPS Avg)), а также деформация ЛЖ из четырех- (GLPS A4C), двух- (GLPS A2C) и пятикамерной (GLPS LAX) позиций. В качестве нормативных показателей для глобального продольного стрейна были приняты значения от -18% и менее [6]. ТШХ проводился по стандартной методике. Данные исследования выполнялись исходно при поступлении в клинику и в послеоперационном периоде на 5-7 сут.

Количественная оценка концентрации маркера повреждения миокарда тропонина Т выполнялась с помощью иммунохимического экспресс-анализатора Cardiac Reader (Roche Diagnostics, Швейцария) накануне операции, на 2-е и 5-7-е сутки послеоперационного периода. В качестве порогового значения была принята концентрация 0,1 нг/мл.

Ведение пациентов в послеоперационном периоде не различалось, реабилитационные мероприятия про-

водились в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями (2016 г.) [7].

Статистический анализ проводился с использованием пакета программ Statistica 10.0 (Statsoft, США) и включал в себя вычисление абсолютных значений и их долей в процентах, а также медианы и интерквартильного размаха (Me [Q25; Q75]). Распределение данных отличалось от нормального, поэтому межгрупповые различия оценивались по непараметрическим критериям: χ^2 Пирсона с поправкой Йетса – для сравнения двух независимых групп по качественному признаку, критерий Манна-Уитни – для сравнения двух независимых групп по количественному признаку, критерий Вилкоксона – для сравнения двух зависимых групп по количественному признаку. Различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты

На первоначальном этапе был выполнен анализ характеристик изучаемых групп в предоперационном периоде. В изучаемой выборке преобладали пациенты со II функциональным классом (ФК) стенокардии – 45 (80%), артериальной гипертензией – 52 (93%) и перенесенным ИМ в анамнезе – 36 (64%), все пациенты имели II ФК ХСН (NYHA), 22 (39%) курили, 15 (27%) пациентов имели сахарный диабет 2 типа. Средний возраст составил 64,0 [59,0;69,0] лет, пациенты имели избыточную массу тела (ИМТ 27,5 [24,9;31,1] кг/м²), проявления абдоминального ожирения (окружность талии – 105,5 [100,5;114,5] см) при сохраненной ФВ ЛЖ (63,0 [60,0;68,0] %). При сравнительном анализе не было выявлено статистически значимых межгрупповых различий по клинико-анамнестическим характеристикам (табл. 1).

Пациенты изучаемых групп не различались по принимаемой амбулаторно медикаментозной терапии. Так, четырехкомпонентную терапию ИБС (бета-адреноблокаторы, ацетилсалициловая кислота, статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/антагонисты рецепторов ангиотензина II) амбулаторно получали 86% пациентов обеих групп. В стационаре до выполнения КШ пациенты не отмечали клиники стенокардии напряжения, кроме того, ни у одного из пациентов не было выявлено повышения концентрации тропонина Т перед операцией.

Пациенты также не различались по основным дооперационным параметрам ЭХО-КГ и показателям продольной деформации ЛЖ (табл. 2).

Анализ основных параметров интраоперационного периода продемонстрировал отсутствие значимых межгрупповых различий. Так, общая продолжительность операции в группе 1 составила 189,5 [182,0;235,0] мин, в группе 2 – 192,5 [160,0;210,0] мин, ($p > 0,05$); время пережатия аорты составило

Table 1. Basic clinical and historical characteristics of patients in the preoperative period of CABG, depending on the prehabilitation program

Таблица 1. Основные клинико-anamnesticheskie характеристики пациентов в предоперационном периоде КШ в зависимости от программы преабилитации

Показатель	Группа 1 (n=28)	Группа 2 (n=28)	p
Возраст, лет	66,0 [57,0;71,0]	64,0 [59,0;66,0]	>0,05
ИМТ, кг/м ²	28,6 [23,6;31,5]	26,5 [24,9;31,1]	>0,05
Окружность талии, см	104,0 [102,0;111,0]	109,5 [99,0;116,0]	>0,05
Курение, n (%)	10 (36)	12 (43)	>0,05
Социальное положение (работающие), n (%)	9 (32)	11 (39)	>0,05
EuroScore, баллы	0,66 [0,60;0,74]	0,59 [0,55;0,84]	>0,05
Длительность ИБС, лет	4,0 [2,0;10,0]	3,0 [1,0;12,0]	>0,05
Наличие АГ, n (%)	24 (86)	28 (100)	>0,05
ФК стенокардии, n (%):			
II	23 (82)	22 (78,6)	>0,05
III	5 (18)	6 (21,4)	>0,05
II ФК ХСН, n (%)	28 (100)	28 (100)	>0,05
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	16 (57)	20 (71)	>0,05
ОНМК/ТИА в анамнезе, n (%)	1 (3)	2 (7)	>0,05
Дислипидемия, n (%)	8 (28,5)	11 (39)	>0,05
СД в анамнезе, n (%)	8 (28,5)	7 (25)	>0,05
ТШХ, м	357,5 [285,0;393,0]	350,0 [270,0;425,0]	>0,05
Данные представлены в виде Me [Q25;Q75], если не указано иное			
КШ – коронарное шунтирование, АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМТ – индекс массы тела, ФК – функциональный класс, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, СД – сахарный диабет, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ТШХ – тест 6-минутной ходьбы			

Table 2. Morphofunctional parameters of the heart, assessed by transthoracic echocardiographic examination in the preoperative period of CABG

Таблица 2. Морфофункциональные параметры сердца, оцененные при трансторакальном эхокардиографическом исследовании в предоперационном периоде КШ

Показатель	Группа 1 (n=28)	Группа 2 (n=28)	p
ФВ ЛЖ, %	63,0 [52,0;68,0]	64,0 [60,0;70,0]	>0,05
КДО ЛЖ, мл	141,0 [124,0;180,0]	141,0 [124,0;160,0]	>0,05
КСО ЛЖ, мл	51,0 [35,0;62,0]	51,0 [41,0;58,0]	>0,05
КДР ЛЖ, см	5,4 [5,1;6,0]	5,4 [5,1;5,7]	>0,05
КСР ЛЖ, см	3,5 [3,0;4,9]	3,5 [3,2;3,7]	>0,05
ЛП, см	4,2 [3,9;4,5]	4,2 [4,0;4,3]	>0,05
МЖП, см	1,1 [0,9;1,1]	1,0 [1,0;1,2]	>0,05
ЗСЛЖ, см	1,0 [0,9;1,1]	1,0 [1,0;1,2]	>0,05
УО, мл	90,0 [70,0;100,0]	90,0 [83,0;102,0]	>0,05
GLPS LAX, %	-19,7 [17,4;19,9]	-18,3 [16,3;18,7]	>0,05
GLPS A4C, %	-16,8 [15,9;19,2]	-18,0 [14,5;18,8]	>0,05
GLPS A2C, %	-18,7 [16,4;20,3]	-19,8 [17,6;22,1]	>0,05
GLPS Avg, %	-18,7 [16,4;19,9]	-18,3 [16,2;19,0]	>0,05
Данные представлены в виде Me [Q25;Q75]			
КШ – коронарное шунтирование, ЛЖ – левый желудочек, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка, КСО ЛЖ – конечный систолический объем левого желудочка, КДР ЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка, КСР ЛЖ – конечный систолический размер левого желудочка, ЛП – левое предсердие, МЖП – межжелудочковая перегородка, ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка, УО – ударный объем, GLPS LAX – показатель глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении из пятикамерной позиции, GLPS A4C – показатель глобальной деформации ЛЖ, полученный из четырехкамерной позиции, GLPS A2C – показатель глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении из двухкамерной позиции, GLPS Avg – усредненная глобальная деформация ЛЖ в продольном направлении			

42,0 [31,0;48,0] и 38,0 [31,0;63,0] мин, соответственно ($p>0,05$); длительность искусственного кровообращения – 67,0 [53,0;82,0] и 64,0 [60,0;97,0] мин, соответственно ($p>0,05$); количество наложенных шунтов – 2,0 [2,0;3,0] в обеих группах.

Проведенный сравнительный анализ продемонстрировал, что изучаемые группы были сопоставимы по основным характеристикам, оцененным до операции, включая параметры ЭХО-КГ, а также интраоперационные показатели.

В послеоперационном периоде на госпитальном этапе оценивались следующие клинические параметры: наличие клиники стенокардии, суммарное число послеоперационных осложнений и их структура, длительность пребывания пациента в стационаре. У пациентов изучаемых групп не наблюдалось клиники стенокардии в послеоперационном периоде. В структуре осложнений раннего послеоперационного периода преобладали явления гидроторакса, не требующего плевральной пункции, который наблюдался у 12 (43%) пациентов группы 1 и у 13 (46%) пациентов группы 2. Вторым по частоте осложнением было развитие пароксизма фибрилляции предсердий, зарегистрированное у 4 (14%) пациентов в обеих группах. Кроме того, у одного пациента группы 1 наблюдалось развитие кровотечения, потребовавшего рестернотомии. В свою очередь, у 1 пациента группы 2 наблюдалось развитие пневмоторакса, разрешившегося консервативно. Таким образом, суммарное число осложнений в изучаемых группах значимо не различалось, и составило 17 (61%) в группе 1 и 18 (64%) в группе 2 ($p>0,05$).

Ни у одного из пациентов не было отмечено развития периоперационного ИМ, а также признаков значимого повреждения миокарда, что подтверждается лабораторными результатами оценки концентрации тропонина Т, которая не превышала пороговых значений для пациентов после КШ. Значимых межгрупповых

различий по данному показателю выявлено не было как на 2-е, так и на 5-7-е сутки после вмешательства.

Оценка динамики параметров ЭХО-КГ в послеоперационном периоде выявила снижение показателя ФВ ЛЖ в обеих группах по сравнению с дооперационными значениями при отсутствии значимых межгрупповых различий. Так, в группе 1 (с триметазидином) ФВ ЛЖ до и после КШ составила 63,0 [52,0;68,0] и 54,5 [53,5;58,0] %, соответственно ($p<0,01$); в группе 2 (без триметазидина) – 64,0 [60,0;70,0] и 56,0 [55,0;61,0] %, соответственно ($p<0,01$). Полученные результаты отражают закономерное течение раннего послеоперационного периода: снижение сократительной функции миокарда в данные сроки после операции на «открытом» сердце может быть объяснено последствиями кардиopleгии и «хирургической травмой».

Имеются данные, что глобальный продольный стрейн является индикатором гипертрофии и ишемии миокарда, и может рассматриваться как количественный индекс глобальной функции ЛЖ [8]. Принимая во внимание потенциальную значимость данного параметра как раннего маркера дисфункции миокарда, следующим этапом исследования в изучаемых группах провели оценку в динамике показателей деформации ЛЖ в продольном направлении. Продемонстрировано, что в раннем послеоперационном периоде имело место ухудшение параметров продольной деформации в обеих группах по сравнению с дооперационными значениями (табл. 3).

Однако отмечено, что в группе пациентов, получавших триметазидин в дополнение к другим мерам преабилитации, ухудшение показателей продольного стрейна после КШ было менее выраженным, чем в группе принимавших стандартную медикаментозную терапию. При этом отмечались значимо лучшие показатели GLPS LAX и GLPS Avg после операции в группе триметазидина.

Table 3. Parameters of longitudinal left ventricular deformation before and after CABG, depending on the preoperative approach

Таблица 3. Параметры деформации левого желудочка в продольном направлении до и после КШ в зависимости от подхода к предоперационной подготовке

Параметр	Группа 1 (n=28)		Группа 2 (n=28)	
	До КШ	После КШ	До КШ	После КШ
GLPS LAX, %	-19,7 [17,4;19,9]	-12,0 [10,7;13,7]	-18,3 [16,3;18,7]	-9,25 [8,2;9,4]***
GLPS A4C, %	-16,8 [15,9;19,2]	-9,9 [8,4;12,0]	-18,0 [14,5;18,8]	-9,8 [7,7;12,5]**
GLPS A2C, %	-18,7 [16,4;20,3]	-13,7 [11,8;15,1]**	-19,8 [17,6;22,1]	-12,6 [11,0;15,8]**
GLPS Avg, %	-18,7 [16,4;19,9]	-12,8 [11,5;14,3]	-18,3 [16,2;19,0]	-10,3 [9,2;12,0]***

Данные представлены в виде Ме [Q25;Q75]

*** $p<0,01$ по сравнению с исходным значением в той же группе, ** $p<0,05$ по сравнению с аналогичным показателем в противоположной группе

КШ – коронарное шунтирование, GLPS LAX – показатель глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении из пятикамерной позиции, GLPS A4C – показатель глобальной деформации ЛЖ, полученный из четырехкамерной позиции, GLPS A2C – показатель глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении из двукамерной позиции, GLPS Avg – усредненная глобальная деформация ЛЖ в продольном направлении

Оценка физического статуса пациентов в послеоперационном периоде по результатам ТШХ продемонстрировала значимо лучшие результаты среди пациентов с включением триметазидина в рамках предоперационной подготовки по сравнению с пациентами без триметазидина: 370,0 [260,0;415,0] и 242,0 [202,0;350,0] м, соответственно ($p=0,0059$).

Обсуждение

С целью обеспечения кардиопротекции на предоперационном этапе целесообразна оптимизация медикаментозной терапии, коррекция факторов риска и коморбидной патологии [9]. Имеются данные об эффективности мероприятий по преабилитации с позиции оптимизации течения послеоперационного периода: снижения частоты развития осложнений и сокращения сроков пребывания пациентов в стационаре и отделении интенсивной терапии [10]. В частности, рядом исследователей показана эффективность дыхательной гимнастики в отношении снижения риска развития послеоперационных бронхолегочных осложнений [11], физических тренировок – в отношении оптимизации исходов операции и улучшения качества жизни [12]. Данные мероприятия являются эффективной и безопасной дополнительной мерой по обеспечению органопротекции.

Наряду с имеющимися результатами продолжается поиск новых инструментов, в частности, возможностей медикаментозной кардиопротекции, в данном аспекте – препараты, обладающие влиянием на внутриклеточный метаболизм, представляются перспективными. Триметазидин обладает доказанным антиишемическим действием при отсутствии гемодинамических эффектов, что позволяет его использовать у пациентов с сердечной недостаточностью ишемического генеза [13]. Согласно обновленным рекомендациям Европейского общества кардиологов (2019), триметазидин является препаратом второй линии для контроля стенокардии (класс доказательности IIa, уровень B) [14]. По данным ранее проведенных исследований установлено, что назначение метаболических миокардиальных цитопротекторов (триметазидина) до и в раннем послеоперационном периоде КШ достоверно предотвращает повреждение миокарда, связанное с хирургическим вмешательством [15]. Результаты исследования Ю.М. Лопатина с соавт. демонстрируют эффективность назначения триметазидина в периоперационном периоде в отношении показателей систолической функции ЛЖ, толерантности к физической нагрузке, возможности ограничения ишемически-реперфузионного повреждения миокарда [16]. Полученные данные подтверждаются результатами работы В. Пичугина с соавт., которые показали эффективность терапии триметазидином за счет реализации механизма фармакологического прекодиционирования

миокарда [17]. Кардиопротективный эффект триметазидина, подтвержденный динамикой маркеров повреждения миокарда, находит отклик в ряде зарубежных публикаций [18,19].

Результаты настоящего исследования продемонстрировали, что пациенты с различным подходом к медикаментозной терапии в предоперационном периоде КШ имеют схожее течение раннего послеоперационного периода. У пациентов изученных групп не выявлены клинические, лабораторные и инструментальные признаки повреждения миокарда с помощью методов, применяемых в рутинной клинической практике. В то же время показано, что пациенты, принимавшие триметазидин в составе комплексной программы преабилитации, демонстрировали лучшую периоперационную динамику показателей продольной деформации ЛЖ по сравнению с пациентами, не принимавшими триметазидин. Это может свидетельствовать в пользу реализации механизма кардиопротекции.

Согласно данным литературы, изменение показателей деформации ЛЖ в продольном направлении визуализируется у пациентов с артериальной гипертензией до развития гипертрофии ЛЖ и изменений со стороны показателя ФВ ЛЖ [20]. При этом параметры деформации и скорости деформации показали себя как маркеры субклинических изменений миокарда при ИБС. В исследовании J.O. Choi с соавт. продемонстрировано, что показатели глобальной и региональной продольной деформации значительно хуже у пациентов с трехсосудистым поражением коронарных артерий при сохранной ФВ ЛЖ и отсутствии зон нарушений локальной сократимости в покое [21]. Показано, что показатели продольной деформации ЛЖ коррелируют с величиной ФВ ЛЖ, что находит подтверждение в результатах настоящего исследования, но при этом являются более ранними предикторами снижения сократительной способности миокарда. Кроме того, ухудшение показателей продольного стрейна рассматривается как предиктор прогрессирования сердечной недостаточности [22].

Принимая во внимание данные литературы об использовании показателей продольного стрейна для ранней субклинической диагностики дисфункции миокарда, а также имеющиеся знания о цитопротективном механизме действия триметазидина, можно предположить, что результаты проведенного исследования свидетельствуют в пользу возможной реализации механизма кардиопротекции у пациентов при выполнении планового КШ. Ограничением исследования является отсутствие данных о показателях продольной деформации ЛЖ в отдаленном периоде после операции, однако результаты функционального ТШХ свидетельствуют в пользу предлагаемого подхода. Кроме того,

вероятно, что курс лечения триметазидином должен быть более продолжительным на амбулаторном этапе перед выполнением КШ, что позволит получить более значимые результаты и требует дальнейшего изучения.

Заключение

Результаты проведенного исследования демонстрируют лучшую послеоперационную динамику показателей продольной деформации ЛЖ на фоне включения триметазидина 80 мг/сут в программу преабилитации пациентов с ИБС при плановом КШ. Кроме того, отмечены значимо лучшие показатели толерантности к физической нагрузке по результатам ТШХ в этой группе пациентов. Это позволяет рассматривать данный подход

к предоперационной подготовке эффективным с позиции возможной кардиопротекции и улучшения функционального статуса пациентов после прямой реваскуляризации миокарда.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

Финансирование

Работа выполнена в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0546-2019-0003, № госрегистрации АААА-А16-116011910161-2 от 19.01.2016.

References / Литература

1. Scheede-Bergdahl C., Minnella E.M., Carlil F. Multi-modal prehabilitation: addressing the why, when, what, how, who and where next? *Anaesthesia*. 2019;74(1):20-6. DOI:10.1111/anae.14505.
2. Moazzami K., Dolmatova E., Maher J., et al. In-Hospital Outcomes and Complications of Coronary Artery Bypass Grafting in the United States Between 2008 and 2012. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2017;31(1):19-25. DOI:10.1053/j.jvca.2016.08.008.
3. Barbarash O.L., Zhidkova I.I., Shibanova I.A., et al. The impact of comorbidities and age on the nosocomial outcomes of patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(2):58-64 (In Russ.) [Барбараш О.Л., Жидкова И.И., Шибанова И.А. и др. Влияние коморбидной патологии и возраста на госпитальные исходы пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика 2019;18(2):58-64]. DOI:10.15829/1728-8800.2019-2-58-64.
4. Abreu A. Prehabilitation: expanding the concept of cardiac rehabilitation. *Eur J Prev Cardiol*. 2018;25(9):970-3. DOI:10.1177/2047487318763666.
5. Di Napoli P., Chierchia S., Taccardi A.A., et al. Trimetazidine improves post-ischemic recovery by preserving endothelial nitric oxide synthase expression in isolated working rat hearts. *Nitric Oxide*. 2007;16:228-36. DOI:10.1016/j.niox.2006.09.001.
6. Pavlyukova E.N., Gladkikh N.N., Baev A.E., Karpov R.S. Global longitudinal strain of the left ventricle after coronary stenting in stable ischemic heart diseases. *Russian Journal of Cardiology* 2016;(2):37-42 (In Russ.) [Павлюкова Е.Н., Гладких Н.Н., Баев А.Е., Карпов Р.С. Глобальная деформация левого желудочка в продольном направлении после стентирования коронарных артерий у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца. Российский Кардиологический Журнал 2016;(2):37-42]. DOI:10.15829/1560-4071-2016-2-37-42.
7. Bokeriya L.A., Aronov D.M., Barbarash O.L., et al. Russian clinical guidelines. Coronary artery bypass grafting in patients with ischemic heart disease: rehabilitation and secondary prevention. *Cardiosomatics*. 2016;7(3-4):5-71 (In Russ.) [Бокерия Л.А., Аронов Д.М., Барбараш О.Л. и др. Российские клинические рекомендации. Коронарное шунтирование больных ишемической болезнью сердца: реабилитация и вторичная профилактика. CardioСоматика. 2016;7(3-4):5-71].
8. Brown J., Jenkins C., Marwick T.H. Use of myocardial strain to assess global left ventricular function: a comparison with cardiac magnetic resonance and 3-dimensional echocardiography. *Am Heart J*. 2009;157(1):101-5. DOI:10.1016/j.ahj.2008.08.032.
9. Argunova Y.A., Larionov M.V. Perioperative myocardial infarction during coronary artery bypass grafting. The main approaches to diagnosis and prevention. *Russian Journal of Cardiology* 2019;(8):124-31 (In Russ.) [Аргунова Ю.А., Ларионов М.В. Периоперационный инфаркт миокарда при выполнении коронарного шунтирования. Основные подходы к диагностике и профилактике. Российский Кардиологический Журнал. 2019;(8):124-31]. DOI:10.15829/1560-4071-2019-8-124-131.
10. Marmelo F., Rocha V., Gonçalves D. The impact of prehabilitation on post-surgical complications in patients undergoing non-urgent cardiovascular surgical intervention: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2018;25(4):404-17. DOI:10.1177/2047487317752373.
11. Valkenet K., Trappenburg J., Hulzebos E., et al. Effects of a pre-operative home-based inspiratory muscle training programme on perceived health-related quality of life in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Physiotherapy* 2017;103(3):276-82. DOI:10.1016/j.physio.2016.02.007.
12. Argunova Y.A., Pomeskina I.A., Inozemtseva A.A. et al. Clinical efficiency of prehabilitation program in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2018;7(4S):15-23 (In Russ.) [Аргунова Ю.А., Помешкина С.А., Иноземцева А.А., и др. Клиническая эффективность преабилитации у пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию. Комплексные Проблемы Сердечно-сосудистых Заболеваний. 2018;7(4S):15-23]. DOI:10.17802/2306-1278-2018-7-4S-15-23.
13. Thadani U. Trimetazidine for stable and unstable ischemic heart diseases and for heart failure: Is its routine use justified from available data? *Int J Cardiol*. 2020;300:45-6. DOI:10.1016/j.ijcard.2019.07.093.
14. Knuuti J., Wijns W., Saraste A., et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2020;41(3):407-77. DOI:10.1093/eurheartj/ehz425.
15. Zhang N., Lei J., Liu Q., et al. The effectiveness of preoperative trimetazidine on myocardial preservation in coronary artery bypass graft patients: a systematic review and meta-analysis. *Cardiology*. 2015;131(2):86-96. DOI:10.1159/000375289.
16. Lopatin Iu.M., Dronova E.P. Kliniko-farmakoeconomicheskie aspekty primeneniya trimetazidina modifitsirovannogo vysvobozhdeniya u bol'nykh ishemiceskoi bolezni'u serdtsa, podvergnutykh koronaromu shuntirovaniu. *Kardiologiya*. 2009;49(2):15-21 (In Russ.) [Лопатин Ю.М., Дронова Е.П. Клинико-фармакоэкономические аспекты применения триметазидина модифицированного высвобождения у больных ишемической болезнью сердца, подвергнутых коронарному шунтированию. Кардиология. 2009;49(2):15-21].
17. Pichugin V., Antsygina L., Kordatov P., Maksimov A. Myocardial Preconditioning with Trimetazidine During Coronary Bypass Surgery under Extracorporeal Circulation. *Vrach*. 2014;4:27-32 (In Russ.) [Пичугин В., Анцыгина Л., Кордагов П., Максимов А. Прекодиционирование миокарда триметазидином при операциях коронарного шунтирования с искусственным кровообращением. Врач. 2014;4:27-32].
18. Iskesen I., Kural A.T., Eserdag M. et al. Trimetazidine may protect the myocardium during cardiac surgery. *Heart Surg Forum*. 2009;12(3):E175-9. DOI:10.1532/HSF98.20081133.
19. Marzilli M., Vinereanu D., Lopaschuk G., et al. Trimetazidine in cardiovascular medicine. *Int J Cardiol*. 2019;293:39-44. DOI:10.1016/j.ijcard.2019.05.063.
20. Kang S.J., Lim H.S., Choi B.J., et al. Longitudinal strain and torsion assessed by two dimensional speckle tracking correlate with the serum level of tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1, a marker of myocardial fibrosis, in patients with hypertension. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21(8):907-11. DOI:10.1016/j.echo.2008.01.015.
21. Choi J.O., Cho S.W., Song Y.B., et al. Longitudinal 2D strain at rest predicts the presence of left main and three vessels coronary artery disease in patients without regional wall motion abnormality. *Eur J Echocardiogr*. 2009;10:695-701. DOI:10.1093/ejehocardiography/jep041.
22. Vdovenko D.V., Libov I.A., Libis R.A. Assessment of function of the left heart myocardium by tissue doppler imaging and speckle tracking echocardiography in patients with chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. *Kardiologiya*. 2019;59(2):17-23 (In Russ.) [Вдовенко Д.В., Либов И.А., Либис Р.А. Тканевая доплерография и speckle-tracking эхокардиография в оценке функционального состояния миокарда левых отделов сердца у больных с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса. Кардиология. 2019;59(2):17-23]. DOI:10.18087/cardio.2019.2.10227.

About the Authors:

Yulia A. Argunova – MD, PhD, Researcher, Laboratory of Rehabilitation, Clinical Cardiology Department, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases

Tatiana N. Zvereva – MD, PhD, Researcher, Laboratory of Rehabilitation, Clinical Cardiology Department, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases

Svetlana A. Pomeshkina – MD, PhD, Head of Laboratory of Rehabilitation, Clinical Cardiology Department, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases

Anna V. Ivanova – MD, Junior Researcher, Laboratory of Comorbidities in Cardiovascular Diseases, Clinical Cardiology Department, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases

Olga M. Polikutina – MD, PhD, Leading Researcher, Laboratory of Diagnostic Radiology Research, Clinical Cardiology Department, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases

Olga V. Gruzdeva – MD, PhD, Head of Laboratory of Homeostasis, Department of Experimental Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases

Vasily V. Kashtalap – MD, PhD, Head of Clinical Cardiology Department, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases

Olga L. Barbarash – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases

Сведения об Авторах:

Аргунова Юлия Александровна – к.м.н., н.с., лаборатория реабилитации, отдел клинической кардиологии, НИИ КПССЗ

Зверева Татьяна Николаевна – к.м.н., н.с., лаборатория реабилитации, отдел клинической кардиологии, НИИ КПССЗ

Помешкина Светлана Александровна – д.м.н., зав. лабораторией реабилитации, отдел клинической кардиологии, НИИ КПССЗ

Иванова Анна Валерьевна – м.н.с., лаборатория коморбидности при сердечно-сосудистых заболеваниях, отдел клинической кардиологии, НИИ КПССЗ

Поликутина Ольга Михайловна – д.м.н., в.н.с., лаборатория лучевых методов диагностики, отдел клинической кардиологии, НИИ КПССЗ

Груздева Ольга Викторовна – д.м.н., зав. лабораторией исследований гомеостаза, отдел экспериментальной медицины, НИИ КПССЗ

Кашталап Василий Васильевич – д.м.н., зав. отделом клинической кардиологии, НИИ КПССЗ

Барбараш Ольга Леонидовна – д.м.н., профессор, чл.корр. РАН, директор НИИ КПССЗ