

## Опыт использование препарата Кокарнит в кардиохирургической практике.

Шумовец В.В., Спиридонов С.В., Одинцов В.О., Мозгова Е.А.

ГУ РНПЦ «Кардиология»

### Резюме

Изучена эффективность применения кардионейропротектора Кокарнит, представляющего собой комплекс метаболитических веществ и витаминов, у 49 кардиохирургических пациентов. Клинические исследования продемонстрировали положительный терапевтический эффект препарата. Назначение Кокарнита в составе комбинированной терапии до операции способствовало улучшению состояния миокарда во время проведения искусственного кровообращения, а также ускоряло редукцию клинических симптомов в послеоперационном периоде.

**Ключевые слова:** искусственное кровообращение, метаболизм миокарда, ишемия, Кокарнит, лечение, эффективность.

В последнее время в Республике Беларусь наблюдается значительный рост кардиохирургических вмешательств в условиях искусственного кровообращения. [3]. Одним из важнейших направлений при проведении искусственного кровообращения является терапия, влияющая на метаболизм миокарда в условиях ишемии и реперфузии, оказывающая цитопротективное воздействие на кардиомиоциты, оптимизирующая кислородный обмен в ишемизированном миокарде.

Основным энергетическим субстратом клетки является аденозинтрифосфат (АТФ), который синтезируется в цикле трикарбоновых кислот (цикл Кребса). Субстратами для выработки энергии в кардиомиоцитах служат свободные жирные кислоты (СЖК), окисление которых обеспечивает 60-80% синтеза АТФ глюкозы (20-40%). Известно, что в случае утилизации СЖК наблюдается максимальный выход энергии на единицу субстрата. В условиях нормального кровоснабжения миокарда и высоких резервных возможностей обеспечения его кислородом более эффективный путь энергообеспечения – утилизация СЖК, однако при ишемии миокарда предпочтительным субстратом является глюкоза [5]. Уменьшение концентрации СЖК при ишемии способствует возрастанию утилизации глюкозы и лактата в результате повышения активности пирувата, а также увеличению скорости транспорта пирувата в митохондрии. После применения никотиновой кислоты или ее производных содержание СЖК в крови уменьшается примерно в 4 раза, при этом отмечают возрастание активности пирувата в сочетании с усилением гликогенолиза и увеличением скорости утилизации глюкозы в скелетных мышцах. Дефицит кислорода в кардиомиоците способствует накоплению промежуточных продуктов свободных жирных кислот – ацилкарнитина, ацил-КоА, угнетению пируватдегидрогеназы, снижению утилизации пирувата и превращению его в лактат. Лактат накапливается в цитозоле вместе с ионами водорода, обуславливая снижение внутриклеточного рН и вызывая нарушение функции кардиомиоцита. К тому же, промежуточные продукты обмена СЖК угнетают адениннуклеотидтранслоказу митохондрии, в результате подавляется перенос через мембрану митохондрий макроэргических фосфатов. Энергетический дефицит кардиомиоцитов усиливается и происходит дальнейшая активизация гликолиза [6]. Метаболическое ишемическое повреждение характеризуется снижением содержания высокоэнергетических фосфатов, накоплением потенциально токсических продуктов метаболизма: лактата, ионов водорода, свободных кислородных радикалов, ионов натрия и кальция, в результате

в клетке развиваются необратимые морфологические процессы, которые приводят к ее гибели [4].

В случае ишемии миокарда происходит активация анаэробного гликолиза, обеспечивающего 2% необходимой для нормальной деятельности кардиомиоцита АТФ. Остаточный аэробный синтез АТФ осуществляется, в основном, за счет свободных жирных кислот со сдвигом от окисления глюкозы к окислению СЖК. Известно, что образование АТФ таким путем происходит с большим потреблением кислорода и в условиях ишемии оказывается метаболически невыгодным. Метаболическая терапия в случае ишемии миокарда проводится с целью оптимизации процессов образования и расхода энергии, нормализации баланса между интенсивностью свободнорадикального окисления и антиоксидантной защитой. Установлено, что фармакологические агенты, угнетающие окисление СЖК, уменьшающие содержание их в крови и поступление в кардиомиоциты, способствуют преносу пирувата в митохондрии, снижают риск гибели клеток миокарда, обусловленную ишемией, тем самым уменьшают степень функциональных нарушений сердца [7]. При применении кардионейропротектора Кокарнита (World Medicin, Великобритания) происходит усиление окисления глюкозы и повышение синтеза АТФ, снижается образование свободных радикалов, недоокисленных продуктов обмена, нормализуются трансмембранные ионные потоки, уменьшается внутриклеточный ацидоз. Эффекты Кокарнита повышают устойчивость мембран к гипоксическому повреждению. Поэтому, изучение состояния метаболизма миокарда в условиях ишемии при проведении искусственного кровообращения у больных, получавших препарат Кокарнит до проведения кардиохирургических вмешательств, представляет несомненный интерес.

Костно-мышечная система функционирует в тесном взаимодействии с другими системами организма, в частности с кардиореспираторной. В настоящее время установлено, что у 91,6% больных со стойким затянувшимся болевым синдромом и длительной вынужденной гиподинамией имеют место выраженные изменения со стороны различных систем: костно-мышечной, легочной, сердечно-сосудистой при одновременном снижении уровня работоспособности и потребления кислорода на единицу массы тела. Выявленные системные сдвиги обусловлены не только болевым синдромом и гиподинамией, но и дистрофическими процессами в мышечной, костной ткани, нарушением жирового обмена с перераспределением компонентов соматотипа. Несмотря на проводимые лечебно-профилактические мероприятия с учетом общеизвестных патогенетических факторов, дистрофический процесс позвоночника, как правило, прогрессирует. Поэтому, наряду с анальгетиками, НПВС, миорелаксантами, важно использование препаратов улучшающих трофику нервной и мышечной тканей [2]. Этим требованиям отвечают препараты, предназначенные для метаболической терапии при болезнях сердца и нервной системы. Препарат Кокарнит состоит из никотинамида, кокарбоксилазы, цианкобаламина, динатрия аденозинтрифосфата тригидрата. Такая комбинация фармакологических препаратов повышает утилизацию глюкозы клетками, стимулирует процессы гликолиза, улучшает трофические свойства нервной ткани, оказывает регенерирующее действие, особенно на волокно, усиливает репаративные процессы [1]. Поэтому применение его в ближайшем послеоперационном периоде представляется весьма перспективным.

**Целью настоящей работы** явилась оценка эффективности использования препарата Кокарнит в лечении больных кардиохирургического профиля до и после оперативного вмешательства, а так же влияние препарата на метаболизм миокарда в условиях ишемии при проведении искусственного кровообращения.

**Задачи исследования:**

1. Исследовать состояние метаболизма миокарда в условиях ишемии при проведении искусственного кровообращения у больных получавших препарат Кокарнит.
2. Оценить влияние препарата Кокарнит на течение послеоперационного периода.

**Объектом исследования** являлись больные ишемической болезнью сердца (ИБС), гипертрофической кардиомиопатией или хронической ревматической болезнью сердца (ХРБС), которым было выполнено кардиохирургическое вмешательство в условиях искусственного кровообращения.

### **Материал и методы**

За период с февраля 2011 года по июнь 2011 года нами обследовано 49 больных, проходивших лечение во 2-м кардиохирургическом отделении РНПЦ «Кардиология», которым были проведены кардиохирургические вмешательства.

Дооперационная диагностика включала клинический осмотр, электрокардиографию, трансторакальную эхокардиографию, селективную коронарографию, общеклинические методы исследования, суточное мониторирование ЭКГ, велоэргометрическую пробу. Трансторакальная ЭхоКГ осуществлялось с помощью аппарата «iE 33» фирмы Philips с использованием трансторакальных S 5-1 МГц датчиков.

В данное проспективное нерандомизированное исследование были включены 49 человек. В соответствии с целью и задачами исследования все пациенты были разделены на 2 группы:

1-ая группа – пациенты страдающие ИБС, гипертрофической кардиомиопатией или ХРБС, с клиническими проявлениями, получавшие стандартную терапию с последующим выполнением кардиохирургического вмешательства - 22 человека.

2-ая группа - пациенты страдающие ИБС, гипертрофической кардиомиопатией или ХРБС, с клиническими проявлениями, получавшими дополнительно к стандартной терапии препарат Кокарнит – 26 человек.

Препарат Кокарнит представляет лиофилизированный порошок для приготовления раствора для инъекций. 1 ампула препарата содержит никотинамид 20 мг; кокарбоксилаза 50 мг; цианокобаламин 0,5 мг, динатрия аденозинтрифосфата тригидрат 10 мг. Вспомогательные вещества: глицин, метилпарагидроксибензоат, пропилпарагидроксибензоат. 1 ампула растворителя содержит: лидокаина гидрохлорид 10 мг, воду для инъекций до 2 мл.

Пациенты не включались в исследование при наличии у них гиперчувствительность к любому компоненту препарата Кокарнит в анамнезе, гиперкоагуляции, эритремии, эритроцитоза, тяжелых форм артериальной гипертонии, острого инфаркта миокарда, воспалительных заболеваний легких, погрешностей при проведении зашиты миокарда и интраоперационных хирургических осложнений.

Кокарнит вводился внутримышечно по 1 ампуле препарата один раз в сутки в течение 5-7 дней (среднее количество дней  $4,9 \pm 0,8$ ) до операции и в течение 5-8 дней (среднее количество дней  $5,9 \pm 0,9$ ) в раннем послеоперационном периоде.

Для анализа накопленных данных была создана компьютерная база данных в лицензионной программе Microsoft Office Excel 2003. Первичная информация о больных в базе данных была подвергнута кодированию и компьютерной статистической обработке с помощью лицензионной программы «SPSS версия 15». Сравнение между группами осуществлялось с помощью t-критерия Стьюдента, для непараметрических данных использовался тест  $\chi^2$

Исследуемые группы были сопоставимы по возрастному и половому составу, классу сердечной недостаточности по Сражеско-Василенко и NYHA, систолическому давлению в легочной артерии (ДЛА), размерам левого и правого желудочков (ЛЖ и ПЖ), правого и левого предсердий (ПП и ЛП соответственно), фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), массе миокарда левого желудочка, времени искусственного кровообращения и ишемии миокарда, показателю риска оперативных вмешательств (EUROSCORE) (таблица №1).

Таблица №1 – Сопоставимость исследуемых групп.

Показатели	Больные, получавшие препарат Кокарнит n = 26	Больные, не получавшие препарат Кокарнит n = 22	P( $\chi^2$ )
Пол (%)			
Мужчины	18 (69,2%)	11 (50%)	P>0,05
Женщины	8 (30,8%)	11 (50%)	
Возраст средний M±m	54,2±10,6	55,9±9,5	P>0,05
Класс по Стражеско-Василенко			
Н2А	3 (11,5%)	6(27,3%)	P>0,05
Н1	23 (88,5%)	16(72,7%)	
NYHA			
I	5,9%	13,3%	P>0,05
II	58,8%	46,7%	
III	35,3%	40,0%	
Систолическое ДЛА (мм. рт.ст.)	36,8±14,9	39,1±10,9	P>0,05
КДР ЛЖ (мм)	61,5 ±11,9	60,5 ±10,6	P>0,05
КСР ЛЖ (мм)	44,1 ±13,7	43,4 ±14,1	P>0,05
КСО ЛЖ (мл)	94,7 ± 78,5	101,2± 65,7	P>0,05
КДО ЛЖ (мл)	185,8 ±32,4	181,7±20,6	P>0,05
ФВ ЛЖ (В режим; %)	53,2 ±15,4	46,9 ±14,7	P>0,05
Размер ЛП (мм)	44,5 ±4,0	46,2 ±7,8	P>0,05
Масса миокарда ЛЖ (грамм)	327 ±146,7	295 ±92,3	P>0,05
Размер ПЖ (мм)	25,4 ±2,8	26,6 ±5,2	P>0,05
РазмерПП (мм)	40,7 ±2,6	40,5 ±5,4	P>0,05
EuroSCORE (баллы)	5,4 ±2,7	4,2 ±4,5	P>0,05
Время ишемии (мин.)	90,0 ±26,0	83,8 ±27,4	P>0,05
Время искусственного кровообращения (мин.)	132,6 ±19,4	125,7 ±20,2	P>0,05

Операционное пособие в группе больных, получавших Кокарнит, заключалось в протезировании митрального клапана в 7 случаях и пластика митрального клапана еще в 4 случаях. Протезирование аортального клапана выполнялось у 9 больных. У пяти больных с выраженной недостаточностью трехстворчатого клапана выполнена пластика. Шести больным с атеросклеротическим поражением коронарного русла выполнено аортокоронарное шунтирование. Протезирование восходящей аорты, дуги аорты выполнялось у 4 больных. Иссечение выходного тракта была выполнено в трех случаях.

В группе больных, не получавших Кокарнит, протезирование митрального клапана выполнялось в 4 случаях, а в 7 случаях пластика. Протезирование аортального клапана, пластика трехстворчатого клапана и аортокоронарное шунтирование - у 5 больных в каждом случае. Протезирование восходящей аорты, дуги аорты выполнялось так же у 4 больных. Иссечение выходного тракта было выполнено в двух случаях. Пластика левого желудка различными методами - в трех случаях.

Для оценки состояния метаболизма миокарда в условиях ишемии при проведении искусственного кровообращения у больных, получавших препарат Кокарнит и без него, оценивались интраоперационные и послеоперационные показатели. Интраоперационно: уровень глюкозы, лактата, PH, а после операции в течении суток: уровень кардиоспецифичных белков (изоферменты креатенинфосфокиназы (СКМВ), миоглобин (MYO), лактатдегидрогеназы (LDH), тропонин I (TNI)) (таблица №2).

Таблица №2 – Состояние метаболизма миокарда в условиях ишемии.

Показатели	Больные, получавшие препарат Кокарнит n = 26	Больные, не получавшие препарат Кокарнит n = 23	P( $\chi^2$ )
Глюкоза	9,1 ±2,0	10,1 ±1,7	P>0,05
Лактат	3,5 ±1,6	4,7 ±1,2	P>0,05
PH	7,39 ±0,02	7,42 ±0,03	P>0,05
СКМВ	29,2 ±10,4	16,7±8,4	P>0,05
MYO	358,8 ±141,8	304,2 ±101,22	P>0,05
TNI	0,81 ±4,48	3,2 ±5,86	0,072
LDH	420 ±106,4	410±194,7	P>0,05

Состояние метаболизма миокарда как во время операции, оцененное по показателям уровня глюкозы, лактата, PH, так и после нее, оцененное по уровню кардиоспецифических белков и активности ферментов, достоверно не отличалось в двух группах, хотя и имело лучшие показатели в группе больных, получавших препарат Кокарнит.

В послеоперационном периоде оценивались процессы регенерации, трофики тканей (наличие экссудата из послеоперационной раны, количество послеоперационных ран, заживших вторичным натяжением); наличие вертеброгенных болей (наличие или отсутствие боли, количество инъекций нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС), проявления посткардиотомного синдрома (количество жидкости в плевральных полостях)) (таблица №3).

Таблица №3 – Послеоперационные показатели.

Показатели	Больные, получавшие препарат Кокарнит	Больные, не получавшие препарат Кокарнит n = 23	P( $\chi^2$ )
Наличие раневого отделяемого (количество больных)	1	5	P<0,05
Наличие ран, заживших вторичным натяжением (количество больных)	1	3	P>0,05
Количество НПВС (количество больных)	0	6	P<0,05
Максимальное количество жидкости в плевральных полостях (мл)	350 ±162,6	440 ±288,0	P>0,05
Наличие вертеброгенных болей (количество больных)	0	4	P<0,05

Количество дней после операции до выписки	16,7 ±2,7	18,7 ±4,9	P>0,05
---	-----------	-----------	--------

В послеоперационном периоде в группе больных, получавших терапию с препаратом Кокарнит, отмечалось достоверное уменьшение раневого отделяемого, наличие вертеброгенных болей и, как следствие, достоверное уменьшение количества нестероидных противовоспалительных препаратов. В то же время не получено достоверной разницы между двумя исследуемыми группами в количестве больных, у которых раны зажили вторичным натяжением, количестве жидкости в плевральных полостях по данным ультразвукового исследования, количестве дней после операции до выписки, хотя данные показатели имели тенденцию к улучшению.

### **Выводы:**

**Клинические исследования доказали, что применение препарата Кокарнит в кардиохирургической практике улучшает течение послеоперационного периода в результате достоверного уменьшения:**

- 1. раневого отделяемого;**
- 2. количества больных, имеющих вертеброгенные боли;**
- 3. достоверного уменьшения случаев использования нестероидных противовоспалительных препаратов в результате уменьшения вертеброгенных болей и уменьшения посткардиотомного синдрома.**

Несмотря на то, что по отдельным оцениваемым параметрам не было выявлено убедительных статистических различий, имеющиеся тенденции в исследуемых показателях, а также статистически достоверные различия в исследуемых группах в послеоперационном периоде показывают, что состояние миокарда во время проведения искусственного кровообращения лучше у больных, принимавших в дооперационном периоде препарат Кокарнит.

### Список литературы:

1. Авдей, Г.М. Эффективность применения Кокарнита в лечении больных с неврологическими проявлениями остеохондроза позвоночника./Г.М. Авдей// «Рецепт». - №1. - 2010.(69), - С.135-139.
2. Ананьева, Л.П. Комбинированные анальгетики в лечении болевых синдромов / Л.П. Ананьева // Consilium-medicum. - 2005. - №8 – С. 15-19.
3. Островский, Ю.П. Руководство по кардиохирургии. /Ю.П. Островский. – Минск: Эрцкляпедыкс, 2004. – Гл. 3. – С.119–142.
4. Трисветова, Е.Л., Лихачева А.Е. Кокарнит - новый комплекс метаболических веществ. /Е.Л. Трисветова// Мед. Новости – 2008. - №10 - С.55-56.
5. King, L. Cell. /L.King// Biochem.-1998.-Vol. 180. – P.3-26.
6. Schofield, M. Biochemistry cell. /M, Schofield// Amer. J. Cardiovasc. Drugs. – 2001. – Vol. 1. – P. 23-35.
7. Stanley W.C, Lopashuk G. D., McComack 1C. // Cardiovasc. Res/ - 1997. – Vol. 33. – P. 243-257.