

Влияние триметазида на восстановление физической и умственной работоспособности пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование, на II этапе реабилитации

П.В.Александров^{✉1}, Н.Б.Перепеч²

¹Центр сердечной медицины «Черная речка». 197729, Россия, Санкт-Петербург, пос. Молодежное, Приморское ш., д. 648;

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет». 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9

Цель – оценить влияние триметазида на физическую и умственную работоспособность пациентов на II этапе кардио-реабилитации после операции аортокоронарного шунтирования.

Материал и методы. Проходившие кардиореабилитацию после операции аортокоронарного шунтирования 125 пациентов были разделены на 2 группы. Пациенты контрольной группы получали фармакотерапию в соответствии с действующими рекомендациями по вторичной профилактике ишемической болезни сердца. Пациенты группы вмешательства (n=30) дополнительно к базовой терапии получали триметазидин в дозе 35 мг 2 раза в день. Физическая работоспособность оценивалась по результатам теста 6-минутной ходьбы. Умственная работоспособность определялась по методике экспресс-диагностики работоспособности и функционального состояния человека М.П.Мороз.

Результаты. У большинства пациентов выявлено снижение физической и умственной работоспособности при поступлении в реабилитационный центр. Выполнение программы кардиореабилитации сопровождалось увеличением дистанции в тесте 6-минутной ходьбы и улучшением результата в тесте умственной работоспособности в обеих группах. Наблюдался достоверно более выраженный прирост данных показателей в группе вмешательства.

Заключение. Применение триметазида на II этапе кардиореабилитации после операции аортокоронарного шунтирования способствует восстановлению как физической, так и умственной работоспособности пациентов.

Ключевые слова: аортокоронарное шунтирование, кардиореабилитация, физическая работоспособность, умственная работоспособность, триметазидин.

✉alexandrov-pavelmd@yandex.ru

Для цитирования: Александров П.В., Перепеч Н.Б. Влияние триметазида на восстановление физической и умственной работоспособности пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование, на II этапе реабилитации. CardioСоматика. 2017; 8 (1): 109–113.

The influence of trimetazidine on recovery of functional and mental capacity in patients undergoing II stage of cardiac rehabilitation after coronary artery bypass grafting

P.V.Alexandrov^{✉1}, N.B.Perepech²

¹Heart Medicine Centre “Chernaya rechka”. 197729, Russian Federation, Saint Petersburg, pos. Molodezhnoye, Primorskoe sh., d. 648;

²Saint Petersburg State University. 199034, Russian Federation, Saint Petersburg, Universitetskaia nab., d. 7/9

Object – to evaluate effect of trimetazidine on functional and mental capacity in patients undergoing II stage of cardiac rehabilitation after coronary artery bypass grafting.

Material and methods. 125 patients referred for cardiac rehabilitation after coronary artery bypass grafting were divided in two groups. Patients of control group received pharmacotherapy according to current guidelines on secondary prevention of coronary heart disease. Active treatment group patients (n=30) received trimetazidine 35 mg bis in day additionally. Functional capacity was assessed by six-minute walk test. Mental capacity was evaluated by psychomotor performance express-test of M.P.Moroz.

Results. Majority of patients had reduced functional and mental capacity on admission. Performing of cardiac rehabilitation program comes with increase in six-minute walk test distance and psychomotor performance test scores in both groups. An increase in six-minute walk test distance and psychomotor performance test scores in active treatment group was significantly greater than in control group.

Conclusion. Trimetazidine therapy improves both functional and mental capacity in patients undergoing II stage of cardiac rehabilitation after coronary artery bypass grafting.

Key words: coronary artery bypass grafting, cardiac rehabilitation, functional capacity, mental capacity, trimetazidine.

✉alexandrov-pavelmd@yandex.ru

For citation: Alexandrov P.V., Perepech N.B. The influence of trimetazidine on recovery of functional and mental capacity in patients undergoing II stage of cardiac rehabilitation after coronary artery bypass grafting. Cardiosomatics. 2017; 8 (1): 109–113.

По данным отчетов экспертов Всемирной организации здравоохранения, основной причиной преждевременной смерти в мире является ишемическая болезнь сердца (ИБС). В России на долю

болезней системы кровообращения приходится более 1/2 всех смертельных исходов. Методы медикаментозного, интервенционного и хирургического лечения ИБС непрерывно совершенствуются. Все

Демографическая и клиническая характеристика пациентов					
Показатель	Возраст, лет	Пол, м/ж	Индекс массы тела, кг/м ²	Время от операции до поступления в реабилитационный центр, сут	Уровень гемоглобина, г/л
Контрольная группа (n=95)	60,03±8,36	87/8	27,06±4,14	17,1±6,4	118,36±14,18
Группа вмешательства (n=30)	59,33±7,60	28/2	27,67±3,61	16,7±7,8	119,87±12,25

большую значимость приобретает хирургическая реваскуляризация миокарда при помощи операции аортокоронарного шунтирования (АКШ). Одним из важных показателей эффективности операции АКШ является восстановление трудоспособности больных.

Биологической основой трудоспособности является работоспособность, которая определяется в слове физиологических терминов как потенциальная способность человека на протяжении заданного времени и с определенной эффективностью выполнять максимальное количество работы. Работоспособность пациента, перенесшего АКШ, определяется степенью нарушения функций органов и систем как вследствие заболевания, так и в связи с операционной травмой. Наряду со снижением физической работоспособности (ФР) после операции АКШ нередко нарушается и умственная работоспособность (УР) пациентов. Причиной этого является послеоперационная когнитивная дисфункция [1, 2]. Ее распространенность после операции АКШ, по данным разных авторов, существенно варьирует вследствие значительных методологических различий и отсутствия общепринятых диагностических критериев. Выраженные в той или иной степени когнитивные нарушения диагностируются у 30–80% больных, перенесших АКШ.

Восстановление ФР пациентов является как основной задачей, так и критерием эффективности кардиореабилитации. Оценка ФР и ее динамики является неотъемлемым элементом любых кардиореабилитационных программ. Исследование УР не является общепринятым и не используется кардиологами в рутинной практике. В связи с этим в научно-исследовательских работах основное внимание традиционно уделяется восстановлению ФР, в то время как влияние кардиореабилитации на УР изучено меньше.

Несмотря на установленную эффективность традиционных, основанных на физических упражнениях, реабилитационных программ [3], продолжают активный поиск альтернативных и совершенствование дополнительных методов кардиореабилитации [4]. Одним из перспективных направлений является применение лекарственных препаратов в дополнение к традиционным средствам вторичной фармакопрофилактики ИБС. Наиболее изученным миокардиальным цитопротектором, способным влиять на эффективность кардиореабилитации, является триметазидин. Препарат рекомендован к применению в комплексной терапии больных с хроническими формами ИБС и хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза [5]. Доказано кардиопротективное действие триметазида при его приеме в пред- и послеоперационном периоде АКШ [6]. В ряде экспериментальных и клинических исследований показаны нейропротективные эффекты триметазида [7, 8].

Анализ результатов опубликованных работ позволяет предположить потенцирующее влияние триметазида на восстановление ФР и УР пациентов, подвергнутых АКШ, в процессе комплексной кардиореабилитации. Настоящее исследование выполнено с целью проверки данной гипотезы.

Материал и методы

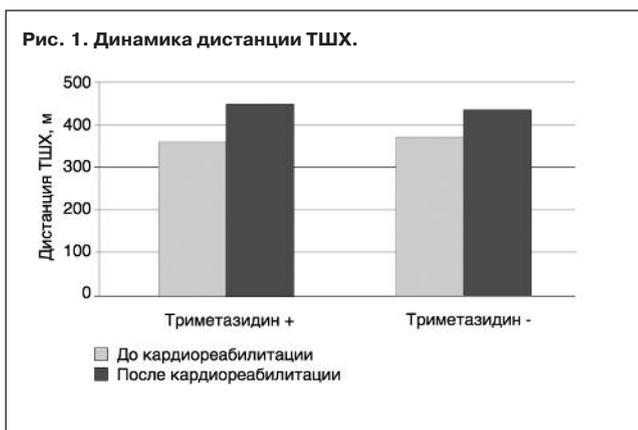
В исследование включены 125 пациентов (115 мужчин и 10 женщин, средний возраст 59,86±8,16 года), трудоустроенных, проходивших реабилитацию после операции АКШ в условиях реабилитационного центра «Черная речка». Пациенты были разделены на 2 группы. Пациенты контрольной группы (n=95) получали базовую терапию (антиагреганты, β-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, статины, при необходимости – нестероидные противовоспалительные препараты, диуретики, препараты железа). Пациенты группы вмешательства (n=30) дополнительно к базовой терапии получали триметазидин в дозе 35 мг по 1 таблетке 2 раза в день. Группы были сопоставимы по демографическим и клиническим характеристикам (см. таблицу).

Комплексная кардиореабилитация проводилась по персонализированному 21-дневным программ, построенным по модульному принципу [9]. Всем больным проводилось общеклиническое обследование, включавшее сбор анамнеза и объективный осмотр, электрокардиографию в динамике. Холтеровское мониторирование электрокардиограммы, повторная эхокардиография, лабораторные и другие исследования выполнялись по показаниям. Обследование проводилось в 1 и 21-е сутки пребывания в реабилитационном центре.

Эталонным методом оценки ФР является кардиопульмональное нагрузочное тестирование с определением пикового потребления кислорода. Для проведения данного исследования требуются дополнительное время, специальное оборудование и обученный персонал, что существенно ограничивает его применение. Тест 6-минутной ходьбы (ТШХ) широко используется для оценки ФР в реабилитационной практике, имеет хорошую корреляцию с нагрузочным тестированием [10]. Для каждого пациента были рассчитаны референсные должные величины дистанции ТШХ, а также нижние границы нормальных значений дистанции ТШХ с учетом пола, возраста и массы тела [11]. Тест выполнялся по стандартизованному протоколу в соответствии с рекомендациями Американского торакального общества 2002 г. Результат теста измерялся в абсолютных значениях (м) и процентах прироста дистанции от 1-го ко 2-му исследованию и выраженной в процентах доле от рассчитанных должных величин дистанции ТШХ.

УР определялась по методике экспресс-диагностики работоспособности и функционального состояния человека М.П.Мороз, основанной на статистическом анализе латентных периодов простой зрительно-моторной реакции [12]. Методика удобна в применении, так как реализована в виде компьютерной программы, и требует для анализа УР 5–7 мин. Нормативные критерии УР: ограниченная – 3 и более усл. ед., нормальная – 2,0–2,9 усл. ед., незначительно сниженная – 1,0–1,9 усл. ед., сниженная – 0,1–0,9 усл. ед., значительно сниженная – 0,09 и менее усл. ед.

Рис. 1. Динамика дистанции ТШХ.



Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программ Microsoft Excel, GraphPad Prism 7. Результаты представлены в формате $M \pm SD$. Нормальность распределения признаков оценивали при помощи теста Д’Агостино–Пирсона. Достоверность различий определяли по t-критерию Стьюдента. Анализ корреляционных связей осуществляли по коэффициенту корреляции Пирсона. При анализе показателей, распределение которых отличается от нормального, использовался T-критерий Уилкоксона, U-критерий Манна–Уитни, коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для статистического анализа качественных показателей использовался точный критерий Фишера. Уровень значимости $p < 0,05$ рассматривали как достоверный.

Результаты

Динамика физической работоспособности

Дистанция ТШХ в контрольной группе и группе вмешательства до начала кардиореабилитации была одинаковой. К окончанию кардиореабилитации в обеих группах дистанция ТШХ увеличилась: в группе вмешательства – с $382,1 \pm 87,6$ до $489,9 \pm 62,6$ м ($p < 0,05$), в контрольной группе – с $394,9 \pm 93,2$ до $471,7 \pm 73,0$ м ($p < 0,05$); рис. 1.

В группе вмешательства прирост дистанции ТШХ составил $107,8 \pm 70,1$ м, или $36,6 \pm 51,9\%$ от исходного значения. В контрольной группе прирост дистанции ТШХ составил $76,8 \pm 56,9$ м, или $24,3 \pm 28,3\%$ от исходного значения. Прирост дистанции ТШХ в группе вмешательства был достоверно больше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$); рис. 2.

В группе вмешательства после курса кардиореабилитации ФР только у 1 из 30 пациентов была ниже нормы. В контрольной группе после курса кардиореабилитации у 16,84% пациентов ФР оставалась сниженной (рис. 3).

Динамика умственной работоспособности

В группе вмешательства показатель УР при поступлении составлял $0,95 \pm 0,77$ усл. ед., при выписке – $1,61 \pm 0,79$ усл. ед., различие статистически значимо ($p < 0,05$). Прирост составил $0,65 \pm 0,82$ усл. ед.

В контрольной группе показатель УР при поступлении составлял $0,85 \pm 0,73$ усл. ед., при выписке – $1,31 \pm 0,68$ усл. ед., различие статистически значимо ($p < 0,05$). Прирост составил $0,46 \pm 0,68$ усл. ед.

До начала кардиореабилитации различие между сравниваемыми группами по показателю УР было недостоверным. При выписке показатель УР у пациентов группы вмешательства был достоверно больше, чем у пациентов контрольной группы ($p < 0,05$); рис. 4.

Рис. 2. Прирост дистанции ТШХ (м).

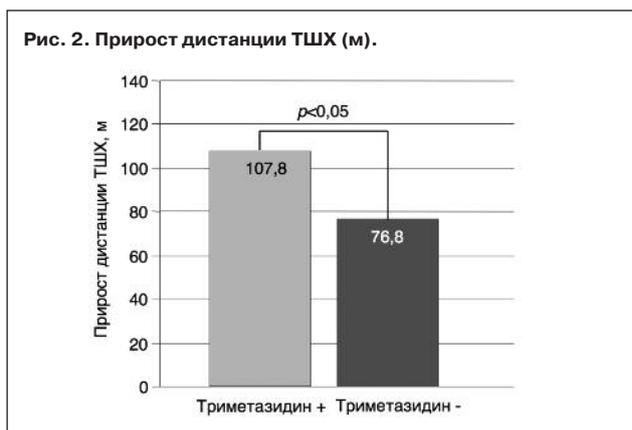


Рис. 3. Динамика восстановления ФР.



Рис. 4. Результаты теста УР.

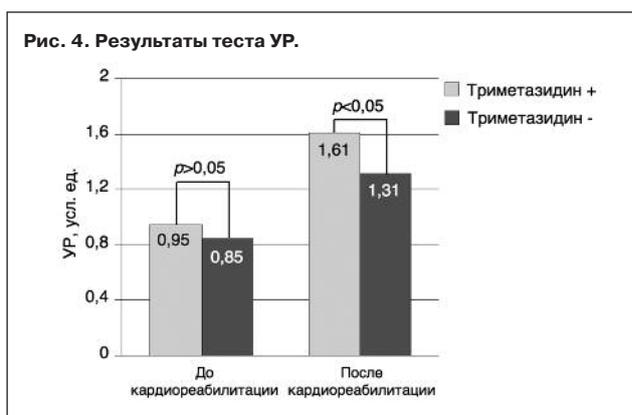
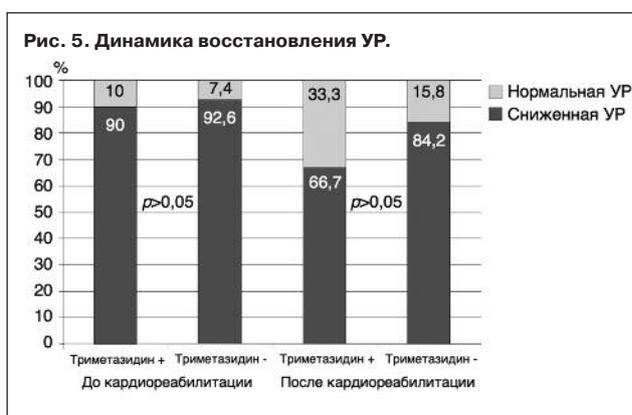


Рис. 5. Динамика восстановления УР.



В группе вмешательства доля пациентов с нормальной УР увеличилась более чем в 3 раза (10% vs 33,3%). В контрольной группе доля пациентов с нормальной УР увеличилась в 2 раза (7,4% vs 15,8%); рис. 5.

При анализе взаимосвязи ФР и УР всех пациентов выборки ($n=125$) было установлено, что к моменту выписки из реабилитационного центра дистанция ТШХ имела прямую статистически значимую корреляционную связь с показателем УР ($r=0,18$, $p<0,05$). Данная корреляционная связь сохранялась и при анализе результатов исследования в группах, однако не достигала статистической значимости ($p>0,05$).

Обсуждение

Реваскуляризация миокарда при помощи операции АКШ улучшает прогноз пациентов, облегчает симптоматику и повышает качество жизни, однако, несмотря на это, значительная часть пациентов не возвращаются к труду. По данным отечественного регистра [13], более 1/2 пациентов получают инвалидность после операции. Восстановление трудоспособности зависит от клинического состояния, уровня ФР и УР, психологических качеств пациента, социально-экономических факторов, особенностей медико-социальной экспертизы. Следует отметить, что объективная нормализация ФР не всегда учитывается при оценке трудоспособности пациентов, перенесших АКШ [14].

Проведенное исследование показало, что после курса кардиореабилитации ФР закономерно возрастает и к моменту выписки из реабилитационного центра у большинства пациентов соответствует расчетной норме. Триметазидин потенцирует эффект кардиореабилитации и повышает ФР пациентов, перенесших операцию АКШ. Данное свойство триметазидина было описано ранее у пациентов, страдающих ишемической кардиомиопатией [15], и больных, перенесших инфаркт миокарда [16].

В нашей работе установлена прямая корреляционная связь между ФР и УР в процессе кардиореабилитации. К настоящему времени в результате значительного количества экспериментальных и клинических исследований получены данные, свидетельствующие о положительном влиянии физических тренировок на структуру головного мозга и когнитивные функции [17–19]. Показано, что под влиянием физических тренировок ускоряется регресс послеоперационной когнитивной дисфункции и, как следствие, улучшается УР [20]. Результаты выполненного нами исследования позволяют считать, что применение триметазидина в процессе кардиореабилитации способствует повышению не только ФР, но и УР. Данный эффект триметазидина может быть как опосредованным – вследствие повышения ФР, так и прямым проявлением его нейропротективных свойств.

Выводы

- Для пациентов, поступающих на II этап реабилитации после АКШ, характерно снижение ФР и УР.
- Выполнение программы кардиореабилитации сопровождается нормализацией ФР и улучшением УР у большинства пациентов, перенесших АКШ.
- Применение триметазидина на II этапе кардиореабилитации после операции АКШ способствует восстановлению как ФР, так и УР пациентов.

Литература/References

1. Van Harten AE, Scheeren TWL, Absalom AR. A review of postoperative cognitive dysfunction and neuroinflammation associated with cardiac surgery and anaesthesia. *Anaesthesia* 2012; 66 (3): 280–93.
2. Петрова ММ, Прокопенко С.В., Еремина О.В. и др. Отдаленные результаты когнитивных нарушений после коронарного шунтирования. *Фундаментальные исследования*. 2015; 1 (4): 814–20. / Petrova M.M., Prokopenko S.V., Eremina O.V. et al. *Otdalennyye rezul'taty kognitivnykh narushenii posle koronarnogo sbuntirovaniia*. *Fundamental'nyye issledovaniia*. 2015; 1 (4): 814–20. [in Russian]
3. Anderson L, Thompson DR, Oldridge N et al. Exercise-based rehabilitation for coronary heart disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67 (1): 1–12.
4. Clark RA, Conway A, Poulsen V et al. Alternative models of cardiac rehabilitation: A systematic review. *Eur J Prevent Cardiol* 2015; 22 (1): 35–74.
5. Аронов Д.М., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н. и др. Согласованное мнение экспертов о целесообразности использования миокардиального цитопротектора триметазидина (Предуктала МВ) в комплексной терапии больных с хроническими формами ишемической болезни сердца. *КардиоСоматика*. 2012; 3 (2): 58–60. / Aronov D.M., Arutyunov G.P., Belenkov Yu.N. et al. *Expert consensus on the expediency of using the myocardial cytoprotector trimetazidine (Preductal MB) in the combination therapy of patients with chronic coronary heart*. *Cardiosomatics*. 2012; 3 (2): 58–60. [in Russian]
6. Лопатин Ю.М., Дронова Е.П. Клинико-фармако-экономические аспекты применения триметазидина модифицируемого высвобождения у больных ИБС, подвергнутых АКШ. *Кардиология*. 2009; 2: 15–21. / Lopatin Yu.M., Dronova E.P. *Kliniko-farmako-ekonomicheskie aspekty primeneniia trimetazidina modifitsiruемого vysvobozhdeniia u bol'nykh IBS, podvergnutykh AKSh*. *Kardiologiya*. 2009; 2: 15–21. [in Russian]
7. Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Нейропротекторные эффекты антигипоксантов амтизола и триметазидина при острой гипоксии и ишемии мозга. *Нейронауки*. 2005; 1: 8. / Zarubina I.V., Shabanov P.D. *Neuroprotektornyye efekty antigipoksantov amtizola i trimetazidina pri ostroi gipoksii i ishemii mozga*. *Neironauki*. 2005; 1: 8. [in Russian]
8. Ключева Е.Г., Фомина Е.Б., Комьяхов А.В. Применение Тримектала в терапии хронической недостаточности мозгового кровообращения. *Рус. мед. журн.* 2009; 17 (11): 742–6. / Klocheva E.G., Fomina E.B., Komiakhov A.V. *Primenenie Trimektala v terapii kbronicheskoi nedostatocnosti mozgovogo krovoobraschbeniia*. *Rus. med. zhurn.* 2009; 17 (11): 742–6. [in Russian]
9. Мисюра О.Ф., Шестаков В.Н., Зобенко И.А., Карпукхин А.В. Кардиологическая реабилитация. СПб, 2016. / Mishura O.F., Shestakov V.N., Zobenko I.A., Karpukhin A.V. *Kardiologicheskaiia reabilitatsiia*. SPb, 2016. [in Russian]
10. Bellet RN, Adams L, Morris NR. The 6-minute walk test in outpatient cardiac rehabilitation: validity, reliability and responsiveness – a systematic review. *Physiotherapy* 2012; 98 (4): 277–86.
11. Enright PL, Sherrill DL. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158 (5): 1384–7. [in Russian]
12. Мороз М.П. Экспресс-диагностика работоспособности и функционального состояния человека: методическое руководство. СПб, 2009. / Moroz M.P. *Ekspress-diagnostika rabotosposobnosti i funktsional'nogo sostoiianiia cheloveka: metodicheskoe rukovodstvo*. SPb, 2009. [in Russian]
13. Эфрос Л.А., Самородская Л.В. Выживаемость и трудоспособность у мужчин после коронарного шунтирования (анализ данных регистра). *Клин. медицина*. 2013; 5: 27–31. / Efros L.A., Samorodskaiia L.V. *Vyzhivaemost' i trudospobnost' u muzhchin posle koronarnogo sbuntirovaniia (analiz dannykh registra)*. *Klin. meditsina*. 2013; 5: 27–31. [in Russian]
14. Лубинская Е.И., Николаева О.Б., Демченко Е.А. Сопоставление клинической и социальной эффективности кардиореабилитации больных, перенесших коронарное шунтирование. *Вестн. Рос. военно-медицинской академии*. 2012;

- 1: 218–23. / Lubinskaia EI, Nikolaeva OB, Demchenko EA. *So-postavlenie klinicheskoi i sotsial'noi effektivnosti kardioreabilitatsii bol'nykh, perenessikh koronarnoe sbuntirovanie. Vestn. Ros. voenno-meditsinskoj akademii.* 2012; 1: 218–23. [in Russian]
15. Belardinelli R, Lacalaprice F, Faccenda E, Volpe L. *Trimetazidine potentiates the effects of exercise training in patients with ischemic cardiomyopathy referred for cardiac rehabilitation. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008; 15 (5): 533–40.
16. Аронов ДМ, Тартаковский ЛБ, Новикова НК и др. *Значение триметазидина в физической реабилитации больных ишемической болезнью сердца, перенесших инфаркт миокарда, на поликлиническом этапе реабилитации. Кардиология.* 2002; 42 (11): 14–20. / Aronov DM, Tartakovskii LB, Novikova NK, i dr. *Znachenie trimetazidina v fizicheskoi reabilitatsii bol'nykh ishemicheskoi bolezni'u serdtsa, perenessikh infarkt miokarda, na poliklinicheskom etape reabilitatsii. Kardiolgiia.* 2002; 42 (11): 14–20. [in Russian]
17. Kilgour AHM, Todd OM, Starr JM. *A systematic review of the evidence that brain structure is related to muscle structure and their relationship to brain and muscle function in humans over the lifecourse. BMC geriatrics* 2014; 14 (1): 85.
18. Lautenschlager NT, Cox K, Cyarto EV. *The influence of exercise on brain aging and dementia. Biochimica et Biophysica Acta* 2012; 1822 (3): 474–81.
19. Mavros Y, Gates N, Wilson GC et al. *Mediation of cognitive function improvements by strength gains after resistance training in older adults with mild cognitive impairment: outcomes of the Study of Mental and Resistance Training. J Am Geriatric Soc* 2016. DOI: 10.1111/jgs.14542
20. Арзунова ЮА, Трубникова ОА, Мамонтова АС и др. *Влияние трехнедельного курса аэробных физических тренировок на нейродинамические показатели пациентов, перенесших коронарное шунтирование. Рос. кардиол. журн.* 2016; 2: 30–6. / Argunova JuA, Trubnikova OA, Mamontova AS, i dr. *Vliianie trekhnedel'nogo kursa aerobnykh fizicheskikh trenirovok na neirodinamicheskie pokazateli patsientov, perenessikh koronarnoe sbuntirovanie. Ros. kardiol. zburn.* 2016; 2: 30–6. [in Russian]

Сведения об авторах

Александров Павел Вячеславович – зав. отд-нием кардиологии ЦСМ «Черная речка». E-mail: alexandrov-pavelmd@yandex.ru

Перепеч Никита Борисович – д-р мед. наук, проф., рук. научно-клинического и образовательного центра «Кардиология» Института высоких медицинских технологий ФГБОУ ВО СПбГУ

— * —