

stage of atherogenesis. The participation of heart cells in the inflammation processes (macrophages, smooth muscles cells and endothelial cells produce antigenous of II degree) transform the acute process into a chronic one.

It was believed up until recently that the atherosclerosis was linked only to the development of Nowadays researches suggest that immunity response to the action of endogenous (low density lipoproteids) and to exogenous (adenoviruses etc.) has primary importance in the emergence of arteries' atherosclerosis. At the initial stage of atherogenesis low density lipoproteids settle in the subendothelial strata of the heart, thus acquiring an auto-antigenous character which stimulates the formation of hemoagdezie and endothelial molecules. These, in turn, link with ligands of α -granulated leucocytes. Monocytes/macrophages and activated T-cells, which entered the heart, initiate the inflammation process of "acute stage" at the initial stage of atherogenesis. Participation of heart cells in the inflammation processes (macrophages, smooth muscles cells and endothelial cells produce antigenous of II degree) transform the acute process into a chronic one.

It was believed up until recently that the atherosclerosis was linked only to the development of hipercolesterinomy and exceeded sediments of lipoproteids on the walls of blood sanguiferous vessels, which cause the formation of sclerotic plates. However, the molecular response of the vessels walls determine the process unfolding, which can either regress or progress the formation of atherosclerotic plates. Cytokines, produced from local heart molecules or from hematogenic, can have a determinant role in the pathologic processes which unfold on the walls of sanguiferous vessels, despite the level of lipids in the blood.

Резюме

Данные современных исследований не дают основания утверждать, что иммунный ответ на эндогенные (мЛПНП) или экзогенные (аденовирусы) антигены могут играть первичную роль в формировании начальных атеросклеротических поражений артерий. В то же время нет оснований утверждать что такой процесс не происходит. В начальной стадии атерогенеза отложения и образование в субэндотелиальном слое интимы мЛПНП, приобретающих аутоантигенные свойства, является тем пусковым фактором, который стимулирует экспрессию эндотелиальными клетками хемоадгезивных молекул, связывающихся с лигандами негранулярных лейкоцитов. Активированные моноциты / макрофаги и Т-клетки, проникающие в интиму, в ранних стадиях атерогенеза запускают каскад реакций, обеспечивающий развитие «острой фазы» воспаления. Включение клеток интимы в воспалительные реакции (макрофаги, ГМК и эндотелиальные клетки начинают продуцировать антигены II класса) переводят острую фазу воспаления в хроническую по типу реакции гиперчувствительности замедленного типа. Еще недавно считалось, что атеросклероз и развитие гиперхолестеринемии, отложение в сосудистой стенке липопротеидов, обогащенных холестерином является основным условием образования атеросклеротических бляшек. Однако, клеточный ответ сосудистой стенки определяет по какому пути будет развиваться процесс: подвергаться регрессии или прогрессировать в сторону образования осложненных атеросклеротических бляшек. Цитокины продуцируемые клетками интимы местного и гематогенного происхождения, могут играть определяющую роль в патологических процессах, протекающих в сосудистой стенке, независимо от уровня липидов в крови.

EVALUAREA EFECTULUI CARDIOPROTECTOR AL CARMETADINEI LA PACIENȚII SUPUȘI REVASCULARIZĂRII CHIRURGICALE A INIMII

Nelea Ghicavîi, medic cardiolog,
Aureliu Batrînac, dr. în medicină, medic cardiochirurg
IMSP Institutul de Cardiologie

Introducere. Problema cardioprotecției preocupă cercetătorii de mai mult timp. Prin cardioprotecție se subînțelege prevenirea sau limitarea deteriorării miocardului și a vaselor coronariene prin mecanisme endogene sau acțiunea medicamentelor. Până în prezent, au fost publicate rezultatele, în care cercetătorii încearcă să răspundă la întrebarea – care este cel mai bun mod de protecție a cardiomiocitelor de ischemie, reperfuzie sau de factori inflamatorii [1].

Studiile efectuate au permis clarificarea unor procese neașteptate care au loc în inimă. De exemplu, s-a constatat că, după restabilirea fluxului coronarian sangvin, activitatea sistolică a cardi-

omiocitelor se reîntoarce în zonele ischemice anterioare mult mai încet. Astfel, asigurarea perfuziei și oxigenării adecvate a celulelor cardiace, în pofida viabilității lor, nu este o condiție *sine qua non* pentru asigurarea contractilității cardiace. Acest proces al „siderării” miocardului după un episod ischemic a permis cardiocirurgilor să determine cauza disfuncției hemodinamice a mușchiului cardiac la pacienții supuși intervenției chirurgicale pe inimă în condiții de circulație extracorporală [2]. Surpriza cea mare a fost descoperirea faptului că reperfuzia, adică restabilirea fluxului de sânge în zona ischemică, în loc să protejeze celule încă viabile ale miocardului, poate să agraveze dramatic procesul de lezare a lor. Cercetarea procesului de leziune ischemică-reperfuzională a fost și este scopul numeroaselor studii efectuate și în prezent, cele mai interesante dintre ele referindu-se la rolul apoptozei cardiomiocitelor în apariția acestui fenomen. Numeroasele studii ale bazelor biochimice ale acestui fenomen, definit ca precondiționare, este obiectul pentru elaborarea metodelor terapeutice noi, care ar permite restabilirea sau aprofundarea proceselor de protecție naturală a organismului legat de ischemie [3]. Mult mai importantă a fost descoperirea fenomenului de miocard hibernant, care a influențat cel mai puternic practica clinică actuală. De mai mult timp îngrijorarea clinicienilor este axată asupra monitorizării pacienților ce au suportat infarct miocardic și au fost supuși revascularizării inimii. Clinicienii nu au reușit să explice definitiv de ce la unii pacienți, după intervenția pentru revascularizare, a avut loc o îmbunătățire vizibilă și creșterea fracției de ejeție (EF – fracția de ejeție), în timp ce la alții nu a survenit nici o schimbare. Aceste îndoieli au fost excluse odată cu descoperirea fenomenului de hibernare, care constă în supraviețuirea cardiomiocitelor neoxigenate din cauza excluderii lor pe termen lung din activitatea sistolică [4]. În timpul reperfuziei, ca urmare a restabilirii fluxului de sânge la zonele anterior ischemizate ale mușchiului cardiac, crește rapid procesul de b-oxidare a acizilor grași și scade în mod paradoxal procesul de oxidare a piruvatului. Ca urmare a acestor fenomene, are loc inhibarea oxidării glucozei în mitocondrii, ceea ce duce la creșterea producției de ioni de H⁺ și majorarea leziunii celulelor cardiace ischemizate. Astfel, se poate presupune că depresia ulterioară a lucrului miocardului în perioada de reperfuzie, în mare măsură, este influențată de oxidarea acizilor grași [1, 5].

Carmetadina aparține grupului de inhibitori ai b-oxidării, substanța activă fiind – trimetazidina; ea modifică favorabil metabolismul compușilor energetici și are proprietăți antiischemice, acționând la nivel celular, ceea ce se manifestă clinic printr-un efect antianginos și crește toleranța la efort fizic fără nici o modificare a ritmului cardiac sau a presiunii sistolice. Aceasta acționează prin inhibarea oxidării acizilor grași în miocite, ducând astfel la o creștere în paralel a oxidării glucozei. În al doilea rând, acționează asupra creșterii activității dehidrogenazei piruvatului, făcând posibilă restabilirea, afectată din cauza ischemiei, a oxidării glucozei. Ulterior, scade producerea ionilor de H⁺, reduce acidoza intracelulară și acumularea de calciu, de asemenea micșorează conținutul de radicali liberi după ischemie sau reperfuzie.

Astfel, trimetazidina limitează hotarele și durata siderării miocardului și reduce, de asemenea, fenomenul de hibernare a miocardului supus ischemiei cronice [6-8].

Carmetadina, se știe, are efecte benefice asupra miocardului ischemic la pacienții după angioplastie coronariană (PTCA - Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty) și by-pass coronarian (CABG - Coronary Artery Bypass Grafting).

Scopul studiului. Evaluarea efectului cardioprotector al Carmetadinei la pacienții supuși reperfuziei miocardului prin by-pass aorto-coronarian, în timpul căruia are loc un dezechilibru semnificativ dintre oxidarea glucozei și acizilor grași în favoarea ultimilor, precum și creșterea concentrației acestora în zona ischemică, ceea ce constituie factorul de bază al leziunii de reperfuzie și al disfuncției miocardului, urmată ulterior de dereglări severe de ritm.

Material și metode. În studiu au fost incluși 40 de pacienți cu diagnosticul de: Cardiopatie ischemică. Angor pectoral de efort CF II-III. Cardioscleroză postinfarct. Leziuni aterosclerotice bicoronariene sau tricornariene. IC II NYHA, pentru a fi evaluat efectul Carmetadinei asupra parametrilor hemodinamici ai inimii. Pacienții au fost împărțiți în două grupuri: bolnavi care au administrat doar terapia antiischemică de bază, și bolnavi care au administrat, pe lângă terapia antiischemică de bază, și Carmetadină 35mg de două ori pe zi. Vârsta în ambele grupuri a fost identică – vârsta medie în grupul de studiu și în grupul de control a fost, respectiv, 58,1 ± 8,7 și 57,6 ± 4,59 ani. În fiecare grup au

existat bărbați și femei. Toți pacienții au fost supuși intervenției chirurgicale pe cord: revascularizarea miocardului prin by-pass aorto-coronarian cu sau fără plastie de valvă mitrală. Carmetadina a fost administrată, la bolnavii din grupul de studiu, timp de 10-14 zile preoperatoriu și a continuat timp de 2 luni în perioada postoperatorie.

La pacienți au fost evaluați parametrii obiectivi, ecocardiografici (în special fracția de ejeție a ventriculului stâng) și frecvența apariției aritmiilor postoperatorii. Examenul ecocardiografic s-a efectuat la începutul tratamentului, în perioada postoperatorie precoce, la a treia, la a zecea zi, și la două luni postoperatoriu. În perioada preoperatorie la bolnavii din ambele grupuri nu au fost înregistrate diferențe semnificative.

Rezultate. Numărul mediu de grefe efectuate în ambele grupe a fost identic $-3,03 \pm 0,82$ în grupul de studiu și $3,36 \pm 0,64$, respectiv, în grupul de control. La evaluarea episoadelor de aritmii în perioada postoperatorie (extrasistolii supraventriculare și ventriculare, pusee de fibrilație atrială, tahicardii), s-a constatat că, în pofida lipsei de diferențe semnificative statistic între grupuri, se atrage atenția asupra faptului, că frecvența apariției aritmiilor la pacienții tratați cu Carmetadină a fost mai mică decât în grupul de control. În grupul pacienților tratați cu Carmetadină au fost înregistrate 4 cazuri de aritmii cardiace, ceea ce constituie 20%, iar în grupul de control au fost înregistrate 7 cazuri de aritmii cardiace, ceea ce constituie 35% din numărul total de bolnavi. Ambele grupuri de pacienți nu se deosebeau semnificativ în ceea ce privește fracția de ejeție (FE) în perioada preoperatorie. Dar în perioada postoperatorie (la evaluarea ecocardiografică în a 10-a și 60-a zi), a fost observată o creștere semnificativă a fracției de ejeție la pacienții din grupul de studiu ($7.2\% \pm 0.79$), în comparație cu grupul de control ($3.5\% \pm 0.43$).

Discuții. Rezultatele publicate în literatura de specialitate asupra efectului curativ al trimetazidinei denotă existența unor opinii controversate. Unii cercetători sunt departe de dovezi clare ale unui efect cardioprotector direct al trimetazidinei, din cauza ignorării mecanismelor de acțiune a preparatului la nivel celular. Cu toate acestea, există o majoritate de cercetători care, prin studiile lor, confirmă efectul protector al trimetazidinei asupra inimii și rolul său deosebit în tratamentul anginei pectorale [10]. În literatura de specialitate există puține rapoarte, și adesea contradictorii, cu privire la efectul cardioprotector al trimetazidinei la pacienții ce au suportat revascularizarea chirurgicală a miocardului.

În lucrările lui Fabiani și al. a fost investigat un grup din 19 pacienți, inclusiv supuși intervenției chirurgicale pentru revascularizare chirurgicală – 10 pacienți, care au administrat trimetazidina în perioada preoperatorie și în timpul operației ca un aditiv la soluția cardioplegică, și alte 9 persoane care au fost grupul de control.

Studiul a arătat că la pacienții cărora li s-a administrat trimetazidină în perioada postoperatorie, activitatea ventriculului stâng, care a fost estimată utilizând indicatorul SWI (Stroke Work Index), s-a manifestat mai bine decât la pacienții din grupul placebo. Pe baza acestor rezultate, autorii sugerează că utilizarea trimetazidinei limitează riscul de leziune ischemică-reperfuzională și, de asemenea, îmbunătățește funcția ventriculului stâng în perioada postoperatorie [9, 11, 12].

Studiul efectuat la Clinica de Chirurgie Cardiaca a Universității de Medicină din Lodz, este unul dintre cele câteva studii de evaluare a efectului trimetazidinei privind îmbunătățirea parametrilor postoperatorii la pacienți după revascularizare chirurgicală. Rezultatele acestui studiu arată că utilizarea trimetazidinei la pacienții operați pentru boli coronariene este eficient și sigur, dar trebuie să fie efectuate studiile clinice randomizate multicentrice pentru a confirma în mod neechivoc eficiența sa și, în cazul rezultatelor pozitive, de a introduce preparatul în tratamentul standard pentru pacienții supuși intervenției chirurgicale pe cord [13].

Concluzii. Acest studiu ne-a sugerat că Carmetadina, administrată în doză de 70 mg/zi, în perioada pre- și postoperatorie, are un efect cardioprotector asupra mușchiului inimii, protejând cordul de leziunea ischemică-reperfuzională, accelerând astfel restabilirea proprietăților hemodinamice ale inimii în perioada postoperatorie, care duce, ulterior, la micșorarea complicației sub formă de episoade de aritmii, precum majorarea funcției de pompă a ventriculului stâng.

Astfel, obținând o restabilire mai rapidă a pacienților și o durată mai scurtă de spitalizare, aducem un beneficiu economic și social destul de evident.

Referințe bibliografice

1. Wysocki H. *Cardioprotection – promise or disappointment*. *Terapia*, 2004; 9: 23–9.
2. Kubler W., Haas M. *Cardioprotection: definition, classification and fundamental principles*. *Heart* 1996; 75: 330–3.
3. Okonski P., Szram S., Banach M., et al. *Wpływ L-argininy na wydzielanie tlenku azotu i funkcje hemodynamiczna izolowanego miesnia sercowego szczura poddanego zimmemu kardioplegicznemu niedokrwieniu i reperfuzji*. *Przegl Lek*, 2004; 61: 789–93.
4. Dobson G.P. *Organ arrest, protection and preservation: natural hibernation to cardiac surgery*. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol*, 2004; 139: 469–85.
5. Stanley W.C., Lopaschuk G.D., Hall J.L., et al. *Regulation of myocardial carbohydrate metabolism under normal and ischaemic conditions. Potential for pharmacological interventions*. *Cardiovasc Res.*, 1997; 33: 243–57.
6. Williams F.M., Tanda K., Williams T.J. *Trimetazidine inhibits neutrophil accumulation after myocardial ischaemia and reperfusion in rabbits*. *J. Cardiovasc Pharmacol*, 1993; 22: 826–33.
7. Mody F.V., Singh B.N., Mohiuddin I.H., et al. *Trimetazidine-induced enhancement of myocardial glucose in normal and ischaemic myocardial tissue: an evaluation by positron emission tomography*. *Am J Cardiol.*, 1998; 82, 5A: 42K–49K.
8. Grynberg A. *Effectors of fatty acid oxidation reduction: promising new anti-ischaemic agents*. *Curr Pharm Des.*, 2005; 11: 489–509.
9. Fabiani J.N., Ponzio O., Emerit I., et al. *Cardioprotective effect of trimetazidine during coronary artery graft surgery*. *J Cardiovasc Surg. (Torino)*, 1992; 33: 486–91.
10. Okonski P., Szram S., Mussur M., et al. *Effect of L-arginine on oxygen consumption and haemodynamic function of rats heart exposed to cold cardioplegic ischaemia and reperfusion*. *Ann Transplant*, 2002; 7 (2): 28–31.
11. Fabiani J.N., Farah B., Vuilleminot A., et al. *Chromosomal aberrations and neutrophil activation induced by reperfusion in the ischaemic human heart*. *Eur Heart J.*, 1993; 14 (suppl G): 12–7.
12. Belardinelli R. *Trimetazidine and the contractile response of dysfunctional myocardium in ischaemic cardiomyopathy*. *Rev Port Cardiol.*, 2000; 19 (suppl 5): V35–9.
13. Banach M., Fila M., Gruda J. i wsp. *Cytoprotekcyjny wpływ podawania trimetazydiny na miesien sercowy u pacjentow w okresie srodoperacyjnym i pooperacyjnym*. *Materiały konferencyjne*, Gdansk, 1999; 29.

Rezumat

Până în prezent, au fost publicate rezultatele care ne arată ca trimetazidina are un efect cardioprotector pe modelele experimentale de leziune ischemică-reperfuzională. Acest studiu demonstrează că, adăugând trimetazidina la tratamentul de bază, putem îmbunătăți funcția de pompă a ventriculului stâng la pacienții supuși reperfuziei miocardului prin by-pass aorto-coronarian în condiții de circulație extracorporală.

Trimetazidina este un medicament antiischemic ce se utilizează în tratamentul anginei pectorale, posedând efecte cardioprotectoare fără a provoca dereglări hemodinamice semnificative. Scopul acestui studiu a fost evaluarea efectului cardioprotector al Carmetadinei la pacienții supuși reperfuziei miocardului prin by-pass aorto-coronarian, prin reducerea stresului oxidativ și descreșterea episoadelor disritmiilor cardiace.

Concluzia noastră este că administrarea Carmetadinei în perioada pre- și postoperatorie la pacienții operați prin by-pass aortocoronarian, are un efect cardioprotector asupra mușchiului inimii, protejând cordul de leziunea ischemică-reperfuzională, accelerând astfel restabilirea proprietăților hemodinamice ale inimii în perioada postoperatorie, care duce, ulterior, la micșorarea complicației sub formă de episoade de aritmii, și la majorarea funcției de pompă a ventriculului stâng.

Summary

Previous investigations have consistently shown that the piperazine derivative trimetazidine (TMZ, 1-[2,3,4-trimethoxybenzil] piperazine, dihydrochloride) has cardioprotective effects in the experimental ischemia-reperfusion model. This study sought to assess whether the long-term addition of trimetazidine to conventional treatment could improve left ventricular function in patients with coronary artery bypass grafting (CABG) under cardiopulmonary bypass (CPB).

Trimetazidine is an anti-ischemic agent that is used to treat angina and it has cardioprotective effects without inducing any significant hemodynamic changes. The aim of this study was to investigate the effect of preoperative and postoperative use of carmetadine on the reduction of oxidative stress during coronary artery bypass grafting (CABG) under cardiopulmonary bypass (CPB) and decreases the episodes of postoperative cardiac dysrhythmia.

We conclude that pre- and post-treatment with trimetazidine has some beneficial effects in protecting the myocardium and decreasing myocardial injury during the cardioplegic arrest period in open heart surgery without affecting postoperative hemodynamics. The addition of trimetazidine to standard treatment has been shown to improve left ventricular (LV) function and decreases the frequency of cardiac dysrhythmia in patients with CABG with CPB and cardioplegic arrest.

Резюме

Ранее были опубликованы результаты которые указывают, что триметазидин имеет кардиопротекторный эффект на экспериментальных моделях ишемических-реперфузионных повреждений. Данное исследование показывает что, добавляя триметазидин к основному лечению, можно улучшить насосную функцию левого желудочка у пациентов подверженным реперфузии миокарда, при помощи аортокоронарного шунтирования в условиях экстракорпорального кровообращения.

Триметазидин является противоишемическим препаратом и используется для лечения стенокардии, обладая кардиопротекторными эффектами без вызывания серьезных гемодинамических нарушений. Целью данного исследования была оценка кардиопротекторного влияния карметадина у пациентов подвершихся реперфузии миокарда при помощи аортокоронарного шунтирования путем уменьшения оксидативного стресса и сокращения эпизодов сердечных дисритмий.

Наш вывод состоит в том, что прием карметадина в до- и послеоперационном периоде пациентами, оперированными по поводу аортокоронарного шунтирования, оказывает кардиопротекторный эффект на мышцу сердца, защищая сердце от ишемических-реперфузионных повреждений, ускоряя тем самым восстановление гемодинамических свойств сердца после операций, что приводит впоследствии к уменьшению осложнений в виде эпизодов аритмий и к увеличению насосной функции левого желудочка.

ROLUL INFLAMAȚIEI ÎN DEZVOLTAREA RESTENOZEI INTRASTENT

Iea Grosul, dr. în medicină, Ion Popovici, dr. în medicină

IMSP Institutul de Cardiologie

Introducere. De la introducerea procedurilor coronariene percutane (PCI), în 1977, de către Andreas Grüntzig, această procedură a devenit pe larg utilizată în tratamentul anginei pectorale. La începuturile utilizării acestei metode se efectua dilatarea simplă cu balon a stenozelor coronariene. Un dezavantaj esențial al acestei metode, pe termen lung, era restenoza, proces ce determină îngustări arteriale recurente la nivelul intervenției, cauzat în mare parte de remodelarea negativă arterială ce se dezvoltă preponderent în primele 4-6 luni post-PCI și afectează 25-50% din pacienți. Folosirea stenturilor previne remodelarea arterială negativă și reduce rata restenozei: la 15-30% în cazul stenturilor metalice simple (BMS) și 3-8% în cazul folosirii stenturilor farmacologic active (DES). Această reducere în cazul DES se datorează eliberării substanței farmacoactive care inhibă răspunsul inflamator, proliferarea neointimală și a celulelor musculare netede, împiedicând reendotelizarea stentului și diminuând riscul de restenoză.

Denudarea endoteliului vascular pe care o presupune această manevră expune la riscuri, principalul fiind tromboza acută ce survine după anularea tratamentului antiagregant. De asemenea, sunt o serie de pacienți care nu tolerează remediile antiplachetare sau au contraindicații la acest tratament [1]. În aceste circumstanțe, aproximativ 13,3% dintre pacienții cu DES vor necesita intervenții de revascularizare coronariană (la nivelul vasului-țintă sau altui vas coronarian) pe parcursul primului an după implantarea stentului [2]. S-au reușit progrese semnificative în prevenirea și tratamentul restenozei, dar ea rămâne o problemă a cardiologiei intervenționale. Unele studii au relevat că restenoza reprezintă un predictor independent de mortalitate la 4 ani după stentare [3].