

УДК 616-089.5:616.12:615.22:615.451

DOI: 10.22141/2224-0586.6.85.2017.112769

Площенко Ю.О., Клигуненко О.М.

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, Україна

Роль та місце кардіопротекції з використанням сучасних інфузійних препаратів у періопераційному періоді

Резюме. Кардіальні ускладнення не тільки є найчастішою причиною післяопераційної летальності, але й істотно збільшують тривалість і вартість лікування, створюють передумови для розвитку поліорганної недостатності. Саме профілактика й своєчасне адекватне лікування кардіальних ускладнень при позасерцевих оперативних втручаннях є важливим тактичним і стратегічним завданням лікаря-анестезіолога. Можливості радикально знизити ризик ускладнень досить обмежені. Лікарські засоби, до складу яких входять амінокислоти L-аргінін та L-карнітин, можуть бути ефективно використані як кардіо- та ендотеліопротективні препарати. Упровадження таких підходів у клінічну практику в найближчому майбутньому буде мати велике значення для підвищення ефективності та безпечності періопераційної інфузійної терапії пацієнтів із супутніми серцево-судинними захворюваннями.

Ключові слова: кардіопротекція; періопераційний період; інфузійна терапія; L-аргінін; L-карнітин

Актуальність проблеми кардіальних ускладнень несерцевих оперативних втручань

Серцево-судинні захворювання, у тому числі ішемічна хвороба серця (ІХС), є однією з найважливіших медичних та соціальних проблем у світі. У 2015 р. хвороби системи кровообігу становили 31 % від усіх захворювань населення України й спричинили 67 % усіх смертей (Коваленко В.М. та співавт., 2016). Поширеність ІХС серед осіб працездатного віку у 2014 р. становила 8929,5 випадку на 100 тис., а захворюваність — 819,3 випадку на 100 тис. населення України (Заремба Є.Х. та співавт., 2016).

Профілактика кардіальних ускладнень при екстракардіальних оперативних втручаннях належить до найбільш актуальних проблем сучасної анестезіології, хірургії та кардіології. За кордоном публікуються детальні рекомендації з оптимальної діагностично-лікувальної тактики в цій клінічній ситуації [1–3]. В Україні досі не має подібного регламентуючого документа за цією тематикою.

Ускладнення, спричинені ішемією-реперфузією міокарда, найбільш часто розвиваються у хворих із

діагностованою або безсимптомною ішемічною хворобою серця, яким виконують тривалі й травматичні оперативні втручання [1]. Декомпенсація супутньої ІХС, у тому числі її ускладнених форм зі зниженням скоротливої функції лівого шлуночка, найбільш характерна для осіб похилого й старечого віку [1, 4].

Щорічно в Європейському Союзі при виконанні 5,7 млн екстракардіальних операцій у хворих із супутніми серцево-судинними захворюваннями розвивається понад 167 000 кардіальних ускладнень, причому в 19 000 спостережень — із летальними наслідками [1]. Автори наводять також дані про те, що при виконанні за кордоном 40 млн оперативних втручань відбувається до 400 тис. інфарктів міокарда і 133 тис. смертей унаслідок кардіальних ускладнень [4]. Інші дослідники повідомляють, що частота кардіальних ускладнень після загальнохірургічних операцій у хворих похилого та старечого віку становить 9,1 %, летальність при розвитку таких ускладнень може досягати 45,5 % [5, 6].

Кардіальні ускладнення не тільки є найчастішою причиною післяопераційної летальності, але й істотно збільшують тривалість і вартість лікування,

© «Медицина невідкладних станів», 2017

© Видавець Заславський О.Ю., 2017

© «Emergency Medicine», 2017

© Publisher Zaslavsky O.Yu., 2017

Для кореспонденції: Площенко Юлія Олександрівна, кандидат медичних наук, доцент кафедри анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів ФПО, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», вул. Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044, Україна; e-mail: redact@i.ua

For correspondence: Yu. Ploschenko, PhD, Associate Professor at the Department of anesthesiology, intensive care and emergency medicine of faculty of postgraduate education, State Institution "Dnipropetrovsk Medical academy of Ministry of Health of Ukraine", Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: redact@i.ua

створюють передумови для розвитку поліорганної недостатності (циркуляторна тканинна гіпоксія на тлі гострої серцевої недостатності) і порушення репаративних процесів у зоні оперативного втручання (циркуляторна тканинна гіпоксія й порушення мікроциркуляції). А також призводять до післяопераційної інвалідизації (ремоделювання серця, наслідки перенесення гіпоксії та ін.) [5–8]. Ішемію міокарда в періопераційному періоді діагностують у 21 % спостережень, а підвищення рівня тропонінів — ще в 15–25 % [9, 10]. Ці ушкодження, не погіршуючи безпосередні результати оперативного лікування, можуть служити пусковим чинником апоптозу, фіброзу й ремоделювання серця, що визначає морфологічний субстрат хронічної недостатності кровообігу [11].

Сучасні уявлення про ішемію-реперфузію міокарда та механізми періопераційної ішемії

З 1970-х рр. вважали, що «гостра міокардіальна ішемія — короткостроковий патологічний процес, наслідками якого можуть бути як повне відновлення вихідного стану міокарда, так і формування ішемічного некрозу (інфаркту), визначальним фактором у даному випадку є тривалість гострої ішемії» [12]. На сьогодні продемонстровано, що патофізіологія процесу не така однозначна. Залежно від тривалості ішемії, за якою йде реперфузія, функціональні й морфологічні зміни в міокарді можуть значно варіювати [13].

У 1996 р Л.Н. Оріє, аналізуючи численні літературні дані, запропонував визначення «нові ішемічні синдроми», куди відніс безбольову ішемію, оглушення й гібернацію міокарда, а також прекодиціювання [14]. Оглушення міокарда (stunned myocardium) — минула, але тривала (декілька годин, діб) постішемічна скорочувальна дисфункція міокарда, вона зберігається після реперфузії, незважаючи на відсутність необоротних ушкоджень і відновлення кровотоку. Гібернація (сплячий міокард) — стан серцевого м'яза при реалізації механізму авторегуляції, адаптує функціональну активність міокарда до хронічного зниження коронарної перфузії. Цей стан характеризується оборотним порушенням локальної скоротливості, проте в результаті тривалої гібернації може розвиватися ремоделювання міокарда. Прекодиціювання — адаптація міокарда до ішемічного пошкодження, що виникає після одного або декількох короткочасних епізодів ішемії-реперфузії. Віддаленими наслідками ішемії-реперфузії або результатом тривалого глибокого сну міокарда стають структурно-геометричні зміни, що виникають під дією патологічного фактора й призводять до витончення стінки та дилатації порожнини лівого шлуночка, а також ряду інших змін [15].

Уже прийнята думка, що принципово можливі два основні етіопатогенетичні варіанти періопераційної недостатності коронарного кровообігу, які призводять до ішемії й гострого інфаркту міокарда (ГІМ). По-перше, це порушення балансу доставки

й споживання кисню в міокарді, що може виникати у хворих із вираженим стенотичним ураженням коронарних артерій. Причинами ішемії міокарда в такій клінічній ситуації стає зниження доставки і/або споживання кисню серцевим м'язом на тлі гемодинамічних, нейроендокринних і метаболічних порушень, характерних для періопераційного періоду (артеріальна гіпотензія, гіповолемія, тахікардія, гіпоксемія, ацидоз тощо) [1, 2]. По-друге, періопераційна ішемія або гострий інфаркт міокарда можуть розвинути в зоні коронарних артерій, уражених атеросклерозом, але без гемодинамічно значущих стенозів [16]. Такий варіант ускладнення пов'язаний із розривом нестабільної атеросклеротичної бляшки та ендотеліальної дисфункції в поєднанні з вазоспастичними реакціями або без них [17, 18]. Різні чинники оперативного втручання (гіперкоагуляція, цитокіновий дисбаланс тощо) можуть спровокувати розрив нестабільної атеросклеротичної бляшки й тромбоз коронарної артерії. Певну роль можуть відігравати спазм судини та ендотеліальна дисфункція, що призводять до тромбоутворення [1]. Періопераційна ішемія міокарда є однією з основних причин декомпенсації серцевої діяльності. У структурі післяопераційних кардіальних ускладнень у хворих похилого та старечого віку частка гострої лівошлуночкової недостатності з набряком легенів, за даними різних авторів, може досягати 30–92 % [19, 20].

Отже, цілком очевидно, що саме профілактика й своєчасне адекватне лікування кардіальних ускладнень, що обумовлені ішемією-реперфузією міокарда, при позасерцевих оперативних втручаннях є важливим тактичним (профілактика періопераційного інфаркту міокарда, аритмій, кардіальної смерті) і стратегічним (профілактика ремоделювання серця й постгоспітальної інвалідизації хворих) завданням лікаря-анестезіолога. Можливості радикально знизити ризик кардіальних ускладнень за рахунок зміни різновиду анестезіологічного забезпечення досить обмежені за рядом причин, це можна зробити не в усіх клінічних ситуаціях. Тому цілком очевидним є інтерес анестезіологів до засобів ефективного періопераційного фармакологічного захисту міокарда — кардіо- та ендотеліопротекції.

Сучасне уявлення про кардіопротекцію та кардіопротекторні препарати

У поняття «кардіопротекція» включаються всі механізми й способи запобігання ушкодженню серця за рахунок запобігання або зменшення ступеня пошкодження клітин міокарда. Кардіопротекторна (або кардіоцитопротекторна) терапія — це те лікування, що шляхом прямого впливу на кардіоміоцит сприяє його виживанню в умовах ішемії-гіпоксії (R. Ferrari). Головний критерій кардіозахисної (кардіоцитопротекторної) дії препарату для лікаря-анестезіолога — це гемодинамічне розвантаження міокарда (як при застосуванні нітратів), що може відбуватися з перебудовою нейроендокринної системи (як це спостерігається при дії бета-блокаторів,

інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту й ряду інших препаратів), обмеження розмірів некрозу при інфаркті міокарда. Для лікаря-анестезіолога є вкрай важливим інший критерій — відсутність впливу на частоту серцевих скорочень, скоротність міокарда, артеріальний тиск (АТ) та інші параметри. І, нарешті, такий препарат повинен покращувати віддалений прогноз захворювання. Такий підхід виправданий і в разі, якщо пацієнт вже переніс коронарну подію, або у випадку остаточного стенозу чи неможливості виконати операцію, або до операції з метою підтримати скоротність міокарда.

Кардіопротектори (або кардіоцитопротекторні препарати) — лікарські засоби, що шляхом прямого впливу на кардіоміоцит усувають порушення, передусім метаболізму та функцій мембран кардіоміоцитів, відновлюють цілісність та функціональний стан серця завдяки взаємодії з певними рецепторними ділянками мембрани, ферментами або фрагментами іонних каналів, які впливають на основні види обміну речовин та запобігають розвитку необоротного ушкодження кардіоміоцитів (Astarie-Degnecker C. et al., 1994; Маколкин В.І. і співавт., 2001). Кардіопротектори оптимізують роботу та функцію серця як у фізіологічних умовах, так і при патології, а також запобігають дії на серце ушкоджуючих екзо- та ендогенних факторів. Їх застосовують при коронарогенних та некоронарогенних захворюваннях серця як допоміжні (ад'ювантні) препарати комбінованої фармакотерапії при ішемічній хворобі серця, для профілактики пошкоджень серця при застосуванні хіміотерапевтичних агентів при стабільній і нестабільній стенокардії, інфаркті міокарда, хронічній серцевій недостатності. Звичайно, лікарю-анестезіологу дуже цікаві ці ефекти, особливо при профілактиці періопераційної ішемії міокарда.

На сьогодні відомо близько 2000 молекул, у яких в експерименті встановлений прямий захисний механізм дії на серце. Однак у реальну клінічну практику в даний час впроваджено лише кілька препаратів із кардіопротекторними властивостями (табл. 1).

Інші автори виділяють дві групи лікарських препаратів із кардіопротекторним ефектом: прямої дії (зменшують вираженість впливу екзо- та ендогенних факторів безпосередньо на кардіоміоцити в нормі й при патології серцевого м'язу) і непрямой (зни-

жують навантаження на серцевий м'яз, впливаючи на інші органи й системи) (Гацура В.В. та співавт., 1998; Бугаєнко В.В. та співавт., 1999; Амосова Е.Н., 2000; Визир В.А., 2001).

Ефект прямих кардіопротекторів обумовлений як місцевою (стабілізація мембран, вплив на обмін речовин безпосередньо в кардіоміоцитах, судинорозширювальний ефект), так і центральною (регуляція судинного тонуусу через центральну нервову систему) дією.

До прямих кардіопротекторів відносять засоби, що впливають переважно на міокард:

- селективні блокатори повільних кальцієвих каналів (антагоністи кальцію): верапаміл, ніфедипін, амлодипін, фелодипін, лацидипін, дилтіазем та ін.;
- препарати з переважним впливом на енергетичні процеси: триметазидин, мідронат, АТФ-лонг, креатинфосфат, аспаркам, глутаргін;
- анаболічні стероїдні та нестероїдні засоби: калію оротат, рибоксин;
- протиаритмічні засоби, що стабілізують мембрани клітин міокарда: аміодарон, аймалін, дизопірамід, лідокаїн, пропafenон, флекаїнід та ін.;
- засоби, що зменшують потребу міокарда в кисні й покращують його кровопостачання, — органічні нітрати (нітрогліцерин, ізосорбід динітрат, ізосорбід мононітрат) і коронаророзширювальний засіб із подібним механізмом дії — молсидомін;
- блокатори (β-адреноблокатори) (бісопролол, метопролол, небіволлол та ін.);
- антиоксидантні засоби: токоферол, аскорбінова кислота, кверцетин, корвітин, тіотриазолін, церулоплазмін;
- електроноакцептори: цитохром С, рибофлавін, коензим Q та ін.;
- інгібітори Na⁺/H⁺-каналів: амілорид та ін.;
- засоби, що відкривають АТФ-залежні K⁺-канали: нікорандил та ін.

До кардіопротекторів непрямой дії (зменшують навантаження на міокард, знижуючи таким чином імовірність розвитку порушення метаболізму в серцевому м'язі або запобігаючи їм) відносять:

- антигіпертензивні засоби різного механізму дії:
 - діуретики: фуросемід, торасемід, гідрохлортиазид, клопамід, індапамід, спіронолактон, еплеренон та ін.;

Таблиця 1. Класифікація кардіопротекторів (Долженко М.Н., 2012)

Препарати з переважним впливом на енергетичні процеси	Антиоксидантні препарати та електроноакцептори	Інгібітори окиснення вільних жирних кислот	Препарати, що відкривають АТФ-залежні K ⁺ -канали
Фосфокреатин Магнію глюконат Калію глюконат Карбонат Таурин Мельдоній Натрію аденозинтрифосфат	L-аргініну моногідрат Етилметилгідроксипіридину сукцинат Кверцетин Лецитин Метилетилпіридинол Ніацин Тіотриазолін Церулоплазмін Убіхінон* Цитохромоксидаза*	Левокарнітин (L-карнітин) Триметилгідразинію пропіонат Триметазидину гідрохлорид Ранолазин	Нікорандил

Примітка: * — електроноакцептори.

- інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту: каптоприл, еналаприл, лізиноприл, фозиноприл, зофеноприл, периндоприл та ін.;

- блокатори рецепторів ангіотензину II: лосартан, ірбесартан, епросартан, валсартан, кандесартан, телмісартан, олмесартан та ін.;

— засоби, що впливають на реологічні властивості крові:

- інгібітори агрегації тромбоцитів: кислота ацетилсаліцилова, тиклопідин, клопідогрель, тирофібан, ептіфібатид та ін.;

- антикоагулянти: гепарин натрію, фраксипарин, фондапаринукс та ін.;

— засоби, що впливають на ліпідний обмін:

- гіполіпідемічні засоби (гіпохолестеринемічні статини: симвастатин, ловастатин, правастатин, аторвастатин, флувастатин, розувастатин та ін.);

- препарати ненасичених жирних кислот, есенціальні фосфоліпіди.

Достатня кількість цих препаратів вже була впроваджена в анестезіологічну практику та досліджувалась щодо періопераційного захисту міокарда.

Фармакологічні заходи з періопераційного захисту міокарда у хворих із високим ризиком кардіальних ускладнень, що вже використовувалися

У відомих рекомендаціях обговорюється використання цілого ряду препаратів (β-адреноблокатори, статини, блокатори кальцієвих каналів, нітрати, клофелін), причому ступені доказовості їх використання суттєво різняться. Найбільш обґрунтованим вважається використання пероральних форм β-блокаторів та статинів:

1. *β-адреноблокатори.* Доказові рекомендації (клас I, IIb) з використання пероральних форм цих препаратів [1, 21] зводяться до того, що хворі повинні продовжувати їх прийом у періопераційному періоді. Передопераційне призначення β-адреноблокаторів показане тільки при хірургічних втручаннях високого ризику, перш за все судинних, у хворих із діагностованою ІХС, з двома і більше факторами ризику кардіальних ускладнень за Lee. При цьому терапію рекомендують починати не менше ніж за 2 доби (в інтервалі 2–30 діб) до операції, використовуючи маленькі дози й титруючи ефект. Цільовими значеннями є частота серцевих скорочень у спокої 60–70 ударів на хвилину при систолічному артеріальному тиску понад 100 мм рт.ст. У 1990-х рр. було виконано кілька рандомізованих досліджень з ефективності періопераційного призначення β-адреноблокаторів [22, 23]. Ці дослідження мали позитивні результати й обґрунтували призначення препаратів у періопераційному періоді у хворих на ІХС. Однак результати наступних досліджень змусили певною мірою переглянути сформульовану концепцію. Зокрема, було показано, що β-адреноблокатори можуть не знижувати післяопераційну 30-добову летальність [24]. У дослідженні POISE у хворих високого ризи-

ку застосовували пролонговану форму метопрололу. Дослідники показали, що метопролол, знижуючи ризик інфаркту міокарда, збільшував загальну летальність і частоту інсульту [7]. Підкреслюють, що призначення препаратів цього класу не показане без ретельного підбору дозувань і у хворих, яким плануються оперативні втручання низького ризику. Сучасні автори підкреслюють необхідність диференційованого підходу до призначення β-адреноблокаторів [2]. Є ряд контраргументів щодо їх використання: показано, що ці препарати можуть підвищувати летальність у хворих із низьким кардіальним ризиком [24]. Встановлено, що у хворих з хірургічною анемією, які отримували β-адреноблокатори, ризик кардіальних ускладнень вище, ніж у хворих, які не отримували ці препарати [25]. Періопераційне застосування препаратів підвищує ризик гемодинамічно значущої брадикардії [24]. Можливі інші побічні ефекти: зниження артеріального тиску, бронхоспазм, декомпенсація серцевої діяльності.

2. *Статини.* Призначення статинів вважають ефективним заходом щодо зниження кардіальних ускладнень при великих екстракардіальних операціях. Ці препарати мають протизапальний, ендотелій-стабілізуючий і антиоксидантний ефект [1, 2]. У ряді досліджень показано, що статини знижують частоту періопераційної ішемії міокарда, концентрацію тропоніну, вираженість окислювального стресу й частоту кардіальних ускладнень у хворих, яким виконуються судинні оперативні втручання [26, 27]. Рекомендації [1–3] зводяться до того, що у хворих, які приймають статини, застосування цих препаратів повинно бути продовжене у періопераційному періоді. У хворих, яким планують судинні операції, призначення статинів показане незалежно від наявності факторів ризику кардіальних ускладнень. Переважно використовуються препарати з тривалим періодом напіврозпаду (аторвастатин, розувастатин). Однак їх рекомендують призначати як мінімум за 1 тиждень, а краще — за 2 тижні до втручання.

3. *Блокатори кальцієвих каналів.* Теоретично вплив деяких блокаторів кальцієвих каналів на баланс кисню в міокарді є сприятливим, однак роль препаратів цієї неоднорідної фармакологічної групи в зниженні періопераційних кардіальних ускладнень залишається дискусійною. Дані метааналізу, опубліковані в 2003 р., показали, що дилтіазем забезпечує зниження частоти періопераційної ішемії й суправентрикулярної тахікардії, а також має тенденцію до зменшення частоти інфарктів міокарда та летальності [28]. Верапаміл сприяв тільки зменшенню частоти суправентрикулярних тахікардій, а похідні дигідропіридину взагалі не викликали сприятливих ефектів. Пізніше були отримані дані, що у хворих, яким виконували травматичні судинні операції, використання ніфедипіну підвищує періопераційну летальність [29]. Відповідно до останніх зарубіжних рекомендацій блокатори кальцієвих каналів не нале-

жать до препаратів із доведеною ефективністю у зниженні ризику періопераційних кардіальних ускладнень. Їх використання не показано у хворих із серцевою недостатністю й систолічною дисфункцією лівого шлуночка [1]. Доцільність продовження або початку їх прийому перед операцією може розглядатися тільки у хворих із високим ризиком кардіальних ускладнень і непереносимістю β -адреноблокаторів [1].

4. *Himpatu*. Нітрати, безумовно, належать до препаратів, що здатні купірувати гостру ішемію міокарда. Однак просте призначення нітратів для профілактики кардіальних ускладнень залишається вельми спірним заходом. У хворих із високим ризиком кардіальних ускладнень періопераційна інфузія нітрогліцерину не знижує частоту інфаркту міокарда й летальність [1]. Разом з тим нітрати викликають зниження переднавантаження за рахунок вазодилатації, що також є побічним ефектом багатьох анестезіологічних препаратів. Тож синергізм ефектів нітратів і анестетиків може призводити до стійких гемодинамічних порушень, гіпотензії, тахікардії, а це додатково здатне викликати або посилити ішемію міокарда [1, 2].

Проаналізувавши прямі й непрямі кардіопротективні властивості основних фармакологічних засобів, що рекомендуються для використання в сучасних іноземних настановах для періопераційного періоду позасерцевих оперативних втручань, можна зробити висновок про відсутність у них специфічного впливу на метаболічні процеси, що відбуваються в кардіоміоциті в цілому і в мітохондріях зокрема. В основі сучасної концепції кардіопротективної терапії повинні лежати саме дія на метаболічні процеси міокарда, своєчасна профілактика ушкоджуючих впливів і нормалізація обмінних процесів у серцевому м'язі. Останніми роками парадигма лікування пацієнтів з ІХС зазнає змін, пов'язаних з еволюцією розуміння патогенезу цього захворювання. Тому сьогодні у фокусі уваги дослідників і лікарів перебувають не тільки атеросклеротичні зміни в коронарних судинах, а й ступінь ендотеліальної дисфункції, недостатність енергетичних субстратів у мітохондріях кардіоміоцитів, стан мікроциркуляторного русла, які призводять до ішемічних змін, що відбуваються на клітинному рівні. Відповідно в стратегії кардіопротекції спостерігається зміщення акцентів у бік інноваційних підходів, що забезпечують не тільки повноцінний коронарний кровотік, а й ефективну мікроциркуляцію, корекцію ендотеліальної дисфункції, а також підтримання енергетичних процесів на рівні кардіоміоцитів. Якщо раніше зусилля дослідників концентрувалися на вивченні метаболічних властивостей гемодинамічно активних лікарських засобів, то останнім часом все більше уваги приділяється препаратам, що мають властивості ендотеліопротекторів, антиоксидантів, мембранопротекторів та інгібіторів катаболічних ферментів. До їх числа належать амінокислоти левокарнітин (L-карнітин) та L-аргінін.

Роль амінокислот L-аргініну та L-карнітину як субстратних кардіопротективних речовин

Аргінін — умовно незамінна амінокислота, уперше виділена в 1886 р. E. Schulze і E. Steiger, а структура його встановлена E. Schulze і E. Winterstein в 1897 р. Аргінін служить необхідним попередником для синтезу білків і багатьох біологічно важливих молекул, таких як орнітин, пролін, поліаміни, креатин і агматин. Однак головна роль аргініну в організмі людини — бути субстратом для синтезу оксиду азоту (NO) (Visek W.J., 1986; Wu G., Morris S.M. Jr., 1998; Unger R.H., 2007). За відкриття ролі NO як сигнальної молекули в серцево-судинній системі R. Furchgott, L. Ignarro і F. Murad в 1998 р. було присуджено Нобелівську премію в галузі медицини й фізіології (Bryan N.S. et al., 2009).

Роль NO в підтримці судинного гомеостазу зводиться до регуляції судинного тонуусу, проліферації й апоптозу, а також регуляції оксидантних процесів. Крім того, NO притаманні ангіопротективні властивості (Гуревич М.А., Стурена Н.В., 2006; Єльський В.М. та співавт., 2008). NO також відповідальний за протизапальні ефекти, такі як інгібування експресії молекул клітинної адгезії ICAM-1 (intercellular adhesion molecules 1 — молекули міжклітинної адгезії 1-го типу), VCAM-1 (vascular cellular adhesion molecules 1 — молекули адгезії судинного ендотелію 1-го типу) і тканинного фактора; інгібування вивільнення хемокінів, таких як MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1 — моноцитарний хемотаксичний фактор 1). До того ж NO блокує агрегацію тромбоцитів і має фібринолітичний ефект (Chatterjee A., Catravas J.D., 2008). Аргінін належить до класу умовно незамінних амінокислот, є активним і різнобічним клітинним регулятором численних життєво важливих функцій організму й має значні протекторні ефекти: ендотеліопротекторний, антигіпоксичний, дезінтоксикаційний. Аргінін бере участь у регуляції проміжного обміну й процесів енергозабезпечення та відіграє певну роль у підтриманні гормонального балансу в організмі. Відомо, що аргінін збільшує вміст у крові інсуліну, глюкогону, соматотропного гормону й пролактину, включається в процеси фібринолізу й сперматогенезу.

Аргінін є субстратом для утворення NO-синтази — ферменту, що каталізує синтез оксиду азоту в ендотеліоцитах. Препарат активує гуанілатциклазу й підвищує рівень циклічного гуанідинмонофосфату в ендотелії судин, зменшує активацію й адгезію лейкоцитів і тромбоцитів, пригнічує синтез молекул адгезії VCAM-1 і MCP-1, пригнічує синтез ендотеліну-1, який є потужним вазоконстриктором і стимулятором проліферації й міграції гладких міоцитів судинної стінки. Аргінін пригнічує також синтез асиметричного диметиларгініну — потужного ендогенного стимулятора оксидативного стресу. Є підстави вважати, що ургентна терапія з використанням внутрішньовенного введення L-карнітину й аргініну гідрохлориду є патогенетично обґрунтованим методом, який дозволить зменшити вираже-

ність порушень метаболізму міокарда при гострому коронарному синдромі й реперфузійному синдромі.

Використання L-аргініну, що є попередником NO, теоретично обґрунтовано в лікуванні ряду серцево-судинних захворювань. У кінці 90-х років минулого століття з'явилися роботи, у яких описується його самостійний антиангінальний ефект. За підсумками багатоцентрових досліджень описані основні підходи до лікування рефрактерної стенокардії. У даний час тільки L-аргінін, тестостерон і естроген схвалені Food and Drug Administration (FDA) для лікування рефрактерної стенокардії, що відкрило перспективи для його застосування з кардіопротективною метою.

У дослідженні E.A. Voschi і співавт. (2000) за участю пацієнтів із тяжкою формою застійної серцевої недостатності внутрішньовенне введення L-аргініну (у середній дозі $30,4 \pm 1,9$ г) зумовило зниження частоти серцевих скорочень, середнього системного АТ і системного судинного опору; збільшення хвилинного серцевого викиду і систолічного об'єму крові. В. Vednarz і співавт. (2004) встановили підвищення здатності переносити фізичне навантаження (99 ± 103 с порівняно з 70 ± 99 с у групі плацебо) у пацієнтів із хронічною застійною серцевою недостатністю II–III функціонального класу (ФК) за NYHA після перорального прийому 9 г/добу L-аргініну протягом 7 днів. В. Vednarz і співавт. (2005) у мультицентровому рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні за участю 792 пацієнтів, які почали через 24 години після виникнення інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST пероральний прийом L-аргініну в дозі 3 г 3 рази на добу курсом 30 днів, виявили позитивну тенденцію щодо виникнення значних клінічних подій (у 24 % пацієнтів порівняно з 27 % у групі плацебо). Терапія L-аргініном добре переносилася. J. George і співавт. (2004), дослідивши пацієнтів із нестабільною стенокардією, які зазнали перкутанного коронарного втручання (ПКВ) зі стентуванням, виявили зниження системного зростання активації периферичних Т-лімфоцитів і маркерів оксидативного стресу, викликаних пошкодженням судинної стінки при проведенні ПКВ, через 1 місяць терапії L-аргініном у дозі 6 г/добу, розпочатої відразу ж після встановлення стента. У Національному науковому центрі «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» АМН України В.А. Слобідським (2009) проведено дослідження ефектів розчину L-аргініну аспартату для перорального застосування — Тівортину аспартату у 38 амбулаторних пацієнтів з ІХС, стабільною стенокардією напруження II–III ФК. Результати дослідження показали покращання функції ендотелію, толерантності до фізичного навантаження та якості життя пацієнтів.

L-карнітин відіграє важливу роль у процесі β-окислення жирних кислот (ЖК), тобто у виробленні енергії в мітохондріях. Механізм дії карнітину пов'язаний з посиленням β-окислення довголанцюгових жирних кислот та покращанням енергозабезпечення міокарда в умовах гострої іше-

мії, обмеженням токсичного впливу недоокислених вільних ЖК за допомогою їх виведення з мітохондрії в цитозоль за рахунок карнітинового човника, а також з інтенсифікацією кровотоку у вінцевих судинах [30]. При цьому L-карнітин виступає як специфічний кофактор, що контролює швидкість окислення довголанцюгових ЖК і полегшує їх перенесення через внутрішню мембрану мітохондрій. Крім того, L-карнітин бере участь у видаленні надлишку ЖК із мітохондрій, а потім і з цитоплазми, запобігаючи таким чином розвитку цитотоксичного ефекту. В умовах ішемії в мітохондріях накопичується ацилкоензим А, баланс якого з вільним коензимом А підтримується за рахунок роботи карнітинового човника, що транспортує ацильні залишки ЖК. Бета-окислення навіть в умовах гострої ішемії на 40 % забезпечує енергетичні потреби міокарда. На сьогоднішній день головним чином за кордоном накопичений значний досвід застосування L-карнітину в пацієнтів із різними формами ІХС та кардіоміопатіями [31, 32, 44, 47, 51]. Показано, що рівень L-карнітину в міокарді знижується при ішемічній хворобі серця, гострому інфаркті міокарда й серцевій недостатності різного генезу [56–58, 60–62].

Позитивний клінічний ефект L-карнітину при стенокардії підтверджений у декількох рандомізованих плацебо-контрольованих дослідженнях [36, 38–41, 45, 46, 49, 50, 64]. Підкреслюється, що антиангінальний і протиішемічний ефект L-карнітину не пов'язаний зі зміною артеріального тиску й частоти серцевих скорочень [37, 40, 49], а обумовлений, мабуть, лише покращанням метаболізму міокарда й збереженням запасів АТФ у період ішемії. Чимало досліджень [33–35, 42, 48, 55, 59, 63] виконано й щодо застосування левокарнітину при гострому коронарному синдромі. Так, А. Rebuzzi і співавт. [55] виявили, що введення L-карнітину протягом 8 годин після появи симптомів зменшує поширеність ГІМ. В іншому плацебо-контрольованому рандомізованому дослідженні (101 пацієнт) [63] введення L-карнітину (2 г/добу) до 28-го дня від початку ГІМ забезпечувало вірогідно менші рівні креатинфосфокінази (КФК) і її фракції КФК-МВ, ніж на фоні прийому плацебо. Раніше ще одне плацебо-контрольоване рандомізоване клінічне дослідження CEDIM виявило можливість впливу L-карнітину на процес розширення лівого шлуночка серця у 472 хворих на ГІМ передньої локалізації [48]. Дослідження показало, що число випадків збільшення кінцевого систолічного й діастолічного об'ємів у групі пацієнтів, які приймали L-карнітин, виявилось істотно нижчим, ніж у хворих, які отримували плацебо. Летальність і частота розвитку серцевої недостатності становили 6 % у групі хворих, які приймали L-карнітин, і 9,6 % у групі, що приймала плацебо.

Отже, лікарські засоби, до складу яких входять амінокислоти L-аргінін та L-карнітин, можуть бути ефективно використані як кардіоендотеліопротективні препарати. Але для потреб лікаря-анестезіолога дуже важливою є наявність у цих препаратів ще декількох властивостей. По-перше, це мають бути

форми для парентерального інфузійного введення, що можуть бути призначені та зручно введені пацієнту в періопераційному періоді. По-друге, відповідно до перегляду наших знань та зміни основної парадигми проведення інфузійної терапії з ліберальної на рестриктивну або цілеспрямовану інфузійну терапію, об'єм рідини або речовини — носія основного лікарського субстрату повинен бути обмеженим. Бажаними були б полікомпонентність та збалансованість інфузійного розчину.

Цим вимогам відповідають препарати Тівортін та Тіворель («Юрія-Фарм»).

Тівортін відомий в Україні, його широко застосовують у практиці лікарі різних спеціальностей: терапевти, кардіологи, акушери-гінекологи, хірурги, анестезіологи. Його основною діючою речовиною є L-arginini hydrochloridum, 100 мл інфузійного розчину містять 4,2 г аргініну гідрохлориду (у 100 мл міститься 20 ммоль аргініну та 20 ммоль хлоридів), допоміжною речовиною є вода для ін'єкцій. Препарат вводиться внутрішньовенно краплинно зі швидкістю 10 крапель на хвилину за перші 10–15 хв, потім швидкість введення можна збільшити до 30 крапель на хвилину. Добова доза препарату — 100 мл розчину.

Тіворель — це препарат наступного покоління, він був презентований під час проведення III Міжнародного конгресу з інфузійної терапії в Києві в жовтні 2016 року. Тіворель — це комплекс донатора оксиду азоту L-аргініну, який посилений дією L-карнітину та поданий у вигляді готового розчину для інфузії. 1 мл розчину містить 42 мг аргініну гідрохлориду та 20 мг левокарнітину. Показання для його введення, на відміну від Тівортину, згідно з інструкцією до застосування препарату вже є суто кардіотропними. Це ішемічна хвороба серця, гострий інфаркт міокарда, стани після перенесеного гострого інфаркту міокарда, стенокардія. Такий склад препарату задовольняє потребу впливу на ендотеліальну дисфункцію й фокусування на енергозабезпеченні кардіоміоцита згідно із сучасними поглядами на патогенез кардіальної дисфункції.

Отже, резюмуючи сучасні літературні джерела з обраної тематики, можна дійти наступних висновків:

— питання проведення кардіопротекції в періопераційному періоді у хворих із супутніми серцево-судинними захворюваннями вже є не дискусійними, багатьма дослідженнями наведено достатньо доказів;

— основною особливістю проведення інфузійної кардіопротективної терапії із сучасної точки зору є використання розчинів, що мають збалансований полікомпонентний склад у малому об'ємі рідини;

— результати досліджень у цій галузі й засновані на них зміни в офіційних рекомендаціях свідчать про те, що впровадження таких підходів у клінічну практику в найближчому майбутньому буде мати велике значення для підвищення ефективності та безпечності періопераційної інфузійної терапії пацієнтів зі супутніми серцево-судинними захворюваннями.

Список літератури

1. Kristensen S.D., Knuuti J., Saraste A., Anker S., Botker H.E., Hert S.D., Ford I., Gonzalez-Juanatey J.R., Gorenek B., Heyndrickx G.R., Hoefl A., Huber K., Jung B., Kjeldsen K.P., Longrois D., Lüscher T.F., Pierard L., Pocock S., Price S., Roffi M., Sirnes P.A., Sousa-Uva M., Voudris V., Funck-Brentano C. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA) // *Eur. Heart J.* — 2014. — Vol. 35, № 35. — P. 2383-2431. doi: 10.1093/eurheartj/ehu282. Epub 2014 Aug 1.
2. Fleisher L.A., Beckman J.A., Brown K.A., Calkins H., Chaikof E.L., Fleischmann K.E., Freeman W.K., Froehlich J.B., Kasper E.K., Kersten J.R., Riegel B., Robb J.F., Smith S.C. Jr., Jacobs A.K., Adams C.D., Anderson J.L., Antman E.M., Buller C.E., Creager M.A., Ettinger S.M., Faxon D.P., Fuster V., Halperin J.L., Hiratzka L.F., Hunt S.A., Lytle B.W., Nishimura R., Ornato J.P., Page R.L., Riegel B., Tarkington L.G., Yancy C.W. ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery) developed in collaboration with the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, and Society for Vascular Surgery // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2007. — Vol. 50, № 17. — P. e159-e241. PMID: 17950140.
3. Прогнозирование и профилактика кардиальных осложнений внесердечных хирургических вмешательств: Национальные рекомендации / Всероссийское научное общество кардиологов. — М., 2011. — <http://www.scardio.ru/>
4. Carroll K., Majeed A., Firth C., Gray J. Prevalence and management of coronary heart disease in primary care: population-based cross-sectional study using a disease register // *J. Public. Health. Med.* — 2003. — Vol. 25, № 1. — P. 25-29. PMID 12669915.
5. Добрушина О.П., Корниенко А.Н., Шкловский Б.Л., Царев М.И. Оценка риска кардиальных осложнений при обширных абдоминальных операциях у больных пожилого и старческого возраста // *Российский медицинский журнал.* — 2012. — № 1. — С. 14-18.
6. Мороз В.В., Добрушина О.П., Стрельникова Е.П., Корниенко А.Н., Зинина Е.П. Предикторы кардиальных осложнений операций на органах брюшной полости и малого таза у больных пожилого и старческого возраста // *Общая реаниматология.* — 2011. — Т. 7, № 5. — С. 26-31. DOI 10.15360/1813-9779-2011-5.
7. POISE Study Group, Devereaux P.J., Yang H., Yusuf S., Guyatt G., Leslie K., Villar J.C., Xavier D., Chrolavicius S., Greenspan L., Pogue J., Pais P., Liu L., Xu S., Málaga G., Avanzum A., Chan M., Montori V.M., Jacka M., Choi P. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial // *Lancet.* — 2008. — Vol. 371, № 9627. — P. 1839-1847. DOI 10.1016/S0140-6736(08)60601-7. Epub 2008 May 12.
8. Lee T.H., Marcantonio E.R., Mangione C.M., Thomas E.J., Polanczyk C.A., Cook E.F., Sugarbaker D.J., Donald-

- son M.C., Poss R., Ho K.K., Ludwig L.E., Pedan A., Goldman L. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery // *Circulation*. — 1999. — Vol. 100, № 10. — P. 1043-1049. PMID 10477528.
9. Abraham N., Lemech L., Sandroussi C. Sullivan D., May J. A prospective study of subclinical myocardial damage in endovascular versus open repair of infrarenal abdominal aortic aneurysms // *J. Vasc. Surg.* — 2005. — Vol. 41, № 3. — P. 377-380. PMID 15838465.
10. Le Manach Y., Perel A., Coriat P., Godet G., Bertrand M., Riou B. Early and delayed myocardial infarction after abdominal aortic surgery // *Anesthesiology*. — 2005. — Vol. 102, № 5. — P. 885-891. PMID 15851872.
11. Sun R.R., Lu L., Liu M., Cao Y., Li X.C., Liu H., Wang J., Zhang P.Y. Biomarkers and heart disease // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* — 2014. — Vol. 18, № 19. — P. 2927-2935. PMID 25339488.
12. Вихерт А.М., Чазов Е.И. Патогенез инфаркта миокарда // *Кардиология*. — 1971. — Т. 11, № 10. — С. 26-41. PMID 4944890.
13. Mitter N., Grogan K., Nyhan D., Berkowitz D.E. Pharmacology of Anesthetic Drugs. Kaplan's Cardiac Anesthesia: The Echo Era / Ed.: J.A. Kaplan, D.L. Reich, J.S. Savino. — 6th edition. — Saunders, 2011. — P. 193-234.
14. Opie L.H. The multifarious spectrum of ischemic left ventricular dysfunction: relevance of new ischemic syndromes // *J. Mol. Cell. Cardiol.* — 1996. — Vol. 28, № 12. — P. 2403-2414. PMID 9004157.
15. Волкова И.И. Ремоделирование сердца и сосудов при ишемической болезни сердца // *Патология кровообращения и кардиохирургия*. — 2010. — № 4. — С. 96-98.
16. Ellis S.G., Hertzner N.R., Young J.R., Brener S. Angiographic correlates of cardiac death and myocardial infarction complicating major nonthoracic vascular surgery // *Am. J. Cardiol.* — 1996. — Vol. 77, № 12. — P. 1126-1128. PMID 8644673.
17. Cohen M.C., Aretz T.H. Histological analysis of coronary artery lesions in fatal postoperative myocardial infarction // *Cardiovasc. Pathol.* — 1999. — Vol. 8, № 3. — P. 133-139. PMID 10722235.
18. Dawood M.M., Gutpa D.K., Southern J., Walia A., Atkinson J.B., Eagle K.A. Pathology of fatal perioperative myocardial infarction: implications regarding pathophysiology and prevention // *Int. J. Cardiol.* — 1996. — Vol. 57, № 1. — P. 37-44. PMID 8960941.
19. Detsky A.S., Abrams H.B., McLaughlin J.R., Drucker D.J., Sasson Z., Johnston N., Scott J.G., Forbath N., Hilliard J.R. Predicting cardiac complications in patients undergoing non-cardiac surgery // *J. Gen. Intern. Med.* — 1986. — Vol. 1, № 4. — P. 211-219. PMID 3772593.
20. Goldman L., Caldera D.L., Nussbaum S.R., Southwick F.S., Krogstad D., Murray B., Burke D.S., O'Malley T.A., Goroll A.H., Caplan C.H., Nolan J., Carabello B., Slater E.E. Multifactorial index of cardiac risk in noncardiac surgical procedures // *N. Engl. J. Med.* — 1977. — Vol. 297, № 16. — P. 845-850. PMID 904659.
21. Fleisher L.A., Beckman J.A., Brown K.A., Calkins H., Chaikof E.L., Fleischmann K.E., Freeman W.K., Froehlich J.B., Kasper E.K., Kersten J.R., Riegel B., Robb J.F. 2009 ACCF/AHA Focused Update on Perioperative Beta Blockade Incorporated Into the ACC/AHA 2007 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Care for Noncardiac Surgery // *Circulation*. — 2009. — Vol. 120, № 22. — P. e169-e276. DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192690. Epub 2009 Nov 2.
22. Mangano D.T., Layug E.L., Wallace A., Mangano D.T., Layug E.L., Wallace A., Tateo I. Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group // *N. Engl. J. Med.* — 1996. — Vol. 335, № 23. — P. 1713-1720. PMID 8929262.
23. Poldermans D., Boersma E., Bax J.J., Thomson I.R., van de Ven L.L., Blankensteijn J.D., Baars H.F., Yo T.I., Trocino G., Vigna C., Roelandt J.R., van Urk H. The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery / Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography Study Group // *N. Engl. J. Med.* — 1999. — Vol. 341, № 24. — P. 1789-1794. PMID 10588963.
24. Wetterslev J., Juul A.B. Benefits and harms of perioperative beta-blockade // *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* — 2006. — Vol. 20, № 2. — P. 285-302. PMID 16850778.
25. Beattie W.S., Wijeyesundera D.N., Karkouti K. McCluskey S., Tait G., Mitsakakis N., Hare G.M. Acute surgical anemia influences the cardioprotective effects of beta-blockade: a single-center, propensity-matched cohort study // *Anesthesiology*. — 2010. — Vol. 112, № 1. — P. 25-33. DOI 10.1097/ALN.0b013e3181c5dd81.
26. Feringa H.H., Vidakovic R., Karagiannis S.E., Dunkelgrun M., Elhendy A., Boersma E., van Sambeek M.R., Noordzij P.G., Bax J.J., Poldermans D. Impaired glucose regulation, elevated glycated haemoglobin and cardiac ischaemic events in vascular surgery patients // *Diabet Med.* — 2008. — Vol. 25, № 3. — P. 314-319. DOI 10.1111/j.1464-5491.2007.02352.x. Epub 2008 Jan. 14.
27. O'Neil-Callahan K., Katsimaglis G., Tepper M.R., Ryan J., Mosby C., Ioannidis J.P., Dianas P.G. Statins decrease perioperative cardiac complications in patients undergoing noncardiac vascular surgery: the Statins for Risk Reduction in Surgery (StaRRS) study // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2005. — Vol. 45, № 3. — P. 336-342. PMID 15680709.
28. Wijeyesundera D.N., Beattie W.S. Calcium channel blockers for reducing cardiac morbidity after noncardiac surgery: a meta-analysis // *Anesth. Analg.* — 2003. — Vol. 97, № 3. — P. 634-641. PMID 12933374.
29. Kertai M.D., Westerhout C.M., Varga K.S., Acsady G., Gal J. Dihydropyridine calcium channel blockers and perioperative mortality in aortic aneurysm surgery // *Br. J. Anaesthesia*. — 2008. — Vol. 101, № 4. — P. 458-465. DOI 10.1093/bja/aen173. Epub 2008 Jun 12.
30. Lango R., Smolenski R. T., Narkiewicz M. Influence of L-carnitine and its derivatives on myocardial metabolism and function in ischemic heart disease and during cardiopulmonary bypass // *Cardiovasc. Res.* — 2001. — Vol. 51, № 1. — P. 21-29.
31. Асташкин Е.И., Глезер М.Г. Роль L-карнитина в энергетическом обмене кардиомиоцитов и лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы // *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. — 2012. — 2. — С. 58-65.
32. Леонтьева И.В., Сухоруков В.С. Значение метаболических нарушений в генезе кардиомиопатий и возможности применения L-карнитина для терапевтической коррекции // *Вестн. педиатр. фармакол. и нутрициол.* — 2006. — 2. — С. 12-14.
33. Семиголовский Н.Ю., Верцинский Е.К., Азанов Б.А. и др. Первый клинический опыт применения инфузионного отечественного препарата левокарнитина при синдроме

мало выброса у больных инфарктом миокарда, тромбоэмболией легочной артерии и дилатационной кардиомиопатией // Съезд ассоциации анестезиологов-реаниматологов Северо-Запада России, 6-й: Материалы // Эфферентная терапия. — 2011. — 3. — 136-137.

34. Семиголовский Н.Ю., Верцинский Е.К., Азанов Б.А. и др. Опыт применения инфузионного отечественного препарата левокарнитина при синдроме мало выброса у больных острым инфарктом миокарда // Бюл. НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. — 2012. — 3. — 69.

35. Семиголовский Н.Ю., Верцинский Е.К., Азанов Б.А., Сборщикова А.К. Положительные инотропные свойства инфузионного отечественного препарата левокарнитина у больных острым инфарктом миокарда // Международная научно-практическая конференция «Внезапная смерть: от оценки риска к профилактике», 8-я: Тезисы // Бюл. Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. — 2012. — 2 (приложение 2). — 21-22.

36. Arsenian M.A. Carnitine and its derivatives in cardiovascular disease // *Prog. Cardiovasc. Dis.* — 1997. — 40(3). — 265-286.

37. Bartels G.L., Remme W.J., Pillay M. et al. Effects of L-propionyl-carnitine on ischemia-induced myocardial dysfunction in men with angina pectoris // *Am. J. Cardiol.* — 1994. — 74(2). — 125-130.

38. Cacciatore L., Cerio R., Ciarimboli M. et al. The therapeutic effect of L-carnitine in patients with exercise-induced stable angina: a controlled study // *Drugs Exp. Clin. Res.* — 1991. — 17(4). — 225-235.

39. Canale C., Terrachini V., Biagini A. et al. Bicycle ergometer and echocardiographic study in healthy subjects and patients with angina pectoris after administration of L-carnitine: Semiautomatic computerized analysis of M-mode tracings // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* — 1988. — 26(4). — 221-224.

40. Cherchi A. Effects of L-carnitine on exercise tolerance in chronic-stable angina: a multicenter, double-blind, randomized, placebo controlled crossover study // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* — 1985. — 23(10). — 569-572.

41. Cherchi A., Lai C., Onnis E. et al. Propionylcarnitine in stable effort angina // *Cardiovasc. Drugs Ther.* — 1990. — 4(2). — 581-586.

42. Davini P., Bigalli A., Lamanna F., Boem A. Controlled study on L-carnitine therapeutic efficacy in post infarction // *Drug Exp. Clin. Res.* — 1992. — 18(8). — 355-365.

43. Dinicolantonio J.J., Lavie C.J., Fares H., Menezes A.R., O'Keefe J.H. L-Carnitine in the Secondary Prevention of Cardiovascular Disease: Systematic Review and Meta-analysis // *Mayo Clin. Proc.* — 2013 Apr. — 15. — 1-8

44. Ferrari R., Cocchini F., Di Lisa F. et al. The effect of L-carnitine on myocardial metabolism of patients with coronary artery disease // *Olin. Trials J.* — 1984. — 21. — 40-58.

45. Ferrari R., Merli E., Cicchitelli G. et al. Therapeutic effects of L-carnitine and propionyl-L-carnitine on cardiovascular diseases: a review // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 2004. — 1033. — 79-91.

46. Fujiwara M., Nakano T., Tamoto S. et al. Effect of L-carnitine in patients with ischemic heart disease // *J. Cardiol.* — 1991. — 21. — 493-504.

47. Helton E., Darragh R., Francis P. et al. Metabolic aspects of myocardial disease and a role for L-carnitine in the treatment of childhood cardiomyopathy // *Pediatrics.* — 2001. — 105. — 1260-1270.

48. Pliceto S., Scrutinio D., Bruzzi P et al. Effects of L-carnitine administration on left ventricular remodeling after acute anterior myocardial infarction: the L-carnitine ecocardiografia digitalizzata infarto miocardico (CEDIM) Trial // *JACC.* — 1995. — Vol. 26, Is. 2. — 380-387.

49. Kamikawa T., Suzuki Y., Kobayashi A. et al. Effect of L-carnitine on exercise tolerance in patients with stable angina pectoris // *Jpn Heart J.* — 1984. — 25. — 587-597.

50. Kobayashi A., Masamura Y., Yamazaki N. L-Carnitine treatment for chronic heart failure — experimental and clinical study // *Jpn Circ J.* — 1992. — 56. — 86-94.

51. Lango R., Smolenski R., Narkiewicz M. et al. Influence of L-carnitine and its derivatives on myocardial metabolism and function in ischemic heart disease and during cardiopulmonary bypass // *Cardiovasc. Res.* — 2001. — 51. — 21-29.

52. Opie L.H. Role of carnitine in fatty acid metabolism of normal and ischemic myocardium // *Am. Heart J.* — 1979. — 97. — 375-388.

53. Rahbar A., Shakerhosseini R., Saadat N. et al. Effect of L-carnitine on plasma glycemic and lipidemic profile in patients with type II diabetes mellitus // *Eur. J. Clin. Nutr.* — 2005. — 59(4). — 592-596.

54. Rebouche C.J., Engel A.G. Carnitine metabolism and deficiency syndromes // *Mayo Clin. Proc.* — 1983. — 58. — 533-540.

55. Rebuzzi A.G., Schiavoni G., Amico C.M. et al. Beneficial effect of L-carnitine in the reduction of necrotic area in acute myocardial infarction // *Drugs Exp. Clin. Res.* — 1984. — 10. — 219-223.

56. Regitz V., Shug A.L., Fleck E. Defective myocardial metabolism in congestive heart failure secondary to dilated cardiomyopathy and to coronary, hypertensive and valvular heart diseases // *Am. J. Cardiol.* — 1990. — 65. — 755-760.

57. Rizzon P., Biaseo G., Boscia F. et al. High doses of L-carnitine in acute myocardial infarction: metabolic and antiarrhythmic effects // *Eur. Hear J.* — 1989. — 10. — 502-508.

58. Shag A.L., Thomsen J.H., Fols J.D. et al. Changes in tissue levels of carnitine and other metabolites during ischaemia and anoxia // *Arch. Biochem. Biophys.* — 1978. — 187. — 25.

59. Singh R.B., Niaz M.A., Agarwal P. et al. A randomized, doubleblind, placebo controlled trial of L-carnitine in suspected myocardial infarction // *Postgrad. Med. J.* — 1996. — 72, 843. — 45-50.

60. Spagnoli L.G., Corsi M., Villaschi S. et al. Myocardial carnitine deficiency in acute myocardial infarction // *Lancet.* — 1982. — 1. — 1419-1420.

61. Suzuki Y., Masamura Y., Kobayashi A. et al. Myocardial carnitine deficiency in chronic heart failure // *Lancet.* — 1982. — 1. — 116.

62. Suzuki Y., Kawikawa T., Kobayashi A. et al. Effects of L-carnitine on tissue levels of acyl carnitine, acyl coenzyme A and high energy phosphate in ischemic dog hearts // *Jpn Circ. J.* — 1981. — 45. — 687-694.

63. Tarantini G., Scrutinio D., Bruzzi P et al. Metabolic treatment with L-carnitine in acute anterior ST segment elevation myocardial infarction. A randomized controlled trial // *Cardiology.* — 2006. — Vol. 106, № 4. — 215-223.

64. Thomsen J.H., Shug A.L., Yap V.U. et al. Improved pacing tolerance of the ischemic human myocardium after administration of carnitine // *Am. J. Cardiol.* — 1979. — 43. — 300-306.

Отримано 18.06.2017 ■

Площенко Ю.А., Клыгуненко Е.Н.

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр, Украина

Роль и место кардиопротекции с использованием современных инфузионных препаратов в периоперационном периоде

Резюме. Кардиальные осложнения не только являются наиболее частой причиной послеоперационной летальности, но и существенно увеличивают продолжительность и стоимость лечения, создают предпосылки для развития полиорганной недостаточности. Именно профилактика и своевременное адекватное лечение кардиальных осложнений при внесердечных оперативных вмешательствах являются важными тактическими и стратегическими задачами врача-анестезиолога. Возможности радикально снизить риск осложнений достаточно ограниченные.

Лекарственные средства, в состав которых входят аминокислоты L-аргинин и L-карнитин, могут быть эффективно использованы как кардиопротекторные препараты. Внедрение таких подходов в клиническую практику в ближайшем будущем будет иметь большое значение для повышения эффективности и безопасности периоперационной инфузионной терапии пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Ключевые слова: кардиопротекция; периоперационный период; инфузионная терапия; L-аргинин; L-карнитин

Yu. O. Ploschenko, O. M. Klygunenko

State Institution "Dnipropetrovsk Medical academy of Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

The role and place of cardioprotection with modern infusion solutions in the perioperative period

Abstract. Cardiovascular diseases are major health and social problem in the world. Prevention of cardiac complications in extracardial surgical interventions is one of the most urgent problems of modern anesthesiology, surgery and cardiology. Abroad, detailed recommendations are published on optimal diagnostic and therapeutic management in these settings; similar recommendations were issued in Russia. Unfortunately, our country still has no such regulatory documents on the subject. Complications caused by myocardial ischemia most often develop in patients with coronary heart disease that cause long and traumatic surgery. Decompensation of concomitant coronary artery disease with a decrease in contractile function of the left ventricle is most common in elderly and senile age. The incidence of cardiac complications after general operations in the elderly is 9.1 %, mortality in such complications could reach 45.5 %. Cardiac complications significantly increase the length and cost of treatment, creates conditions for the development of multiple organ failure and violation of reparative processes in the zone of surgery. Thus, it is clear that prevention and timely adequate treatment of cardiac complications is an important tactical and strategic task. Unfortunately, possibilities to radically reduce the risk of cardiac complications due to changes in the type of anesthetic provision are sufficiently limited for a number of reasons. Therefore, it is quite obvious that anesthe-

tists are interested in effective perioperative pharmacological myocardial protection — cardioprotection. The concept of cardioprotection includes all the mechanisms and ways to prevent heart damage by preventing or reducing the degree of myocardial cell damage. Cardioprotective therapy is the treatment that through direct effects on cardiomyocytes contributes to its survival in ischemia-hypoxia. Another one very important criterion for the anesthesiologist is the absence of hemodynamic actions, such ideal preparation should improve long-term prognosis of the disease. Today, there are about 2000 molecules with a direct protective effect on the heart. However, only a few drugs with cardioprotective properties are being introduced in real clinical practice. Drugs which contain amino acids L-arginine and L-carnitine can be effectively used as cardioprotective drugs. The main feature of cardioprotective therapy infusion from the modern point of view is the use of solutions with balanced multicomponent composition in a small volume of liquid. The results of researches in this field and changes based on them in official recommendations indicate that the introduction of such approaches in clinical practice in the near future will be important to improve the efficiency and safety of perioperative infusion therapy in patients with cardiovascular diseases.

Keywords: cardioprotection; perioperative period; infusion therapy; L-arginine; L-carnitine