

بررسی اثر داروی نیکوراندیل قبل از عمل بر روی صدمه به میوکارد پس از عمل جراحی قلب باز

مهران شاهزمانی، علیرضا حسینی، علیرضا صلاحی اردکانی*

گروه جراحی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
شماره ثبت در مرکز کارآزمایی بالینی ایران: IRCT20170620034666N6

تاریخ وصول: ۱۴۰۳/۰۴/۱۸ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۷/۰۱

چکیده

زمینه و هدف: محافظت ناکافی از میوکارد و آسیب میوکارد حین عمل (PMI) یک عارضه مهم و شایع در روش‌های مختلف جراحی قلب است، لذا هدف از این مطالعه تعیین و بررسی اثر داروی نیکوراندیل قبل از عمل بر روی صدمه به میوکارد پس از عمل جراحی قلب باز بود.

روش بررسی: این یک مطالعه تحلیلی از نوع کارآزمایی بالینی یک سوکور می‌باشد که در سال ۱۴۰۲ در مرکز آموزشی درمانی شهید چمران - اصفهان انجام شد. بیماران مورد مطالعه ۷۰ بیمار (هر گروه ۳۵ نفر) بودند که به صورت تصادفی در دو گروه کنترل و مداخله تحت عمل جراحی قلب قرار گرفتند. بر اساس تقسیم‌بندی بر اساس تصادفی‌سازی کامپیوتری در دو گروه مداخله و کنترل تقسیم شدند. در گروه مداخله علاوه بر درمان‌های معمول، قرص نیکوراندیل خوراکی با دوز ۱۰ میلی‌گرم ۳ بار تجویز شد. بیماران به روش مشابه بیهوش و به وسیله یک تیم جراحی شدند. پس از عمل جراحی بیماران از نظر معیارهای بالینی شامل، تروپونین هشت و بیست چهار ساعت بعد از عمل، آناتومی عروق کرونر بیماران نظر تعداد گرفت، مدت زمان بستری در ICU، زمان نیاز به تهویه مکانیکی (ونتیلاتور)، بروز انفارکتوس میوکارد، بروز آریتمی جدید، نیاز به استفاده از بالون پمپ داخل آئورتی (IABP) و موارد مرگ و میر در دو گروه بررسی و مقایسه شدند. داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از آزمون‌های آماری تی، مجذور کای، ویلکاکسون و من ویتنی تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها: نتایج نشان داد در مطالعه حاضر در گروه کنترل ۱۱/۴ درصد مؤنث و ۸۸/۶ درصد مذکر با میانگین سنی $58/42 \pm 8/46$ سال و در گروه مداخله ۴۲/۹ درصد مؤنث و ۵۷/۱ درصد مذکر با میانگین سنی $59/31 \pm 6/88$ سال بوده‌اند. همچنین ۵۰ درصد از افراد شرکت کننده در مطالعه در رنج سنی ۶۰-۷۰ سال بودند. میانگین EF در گروه کنترل بیشتر $54/42 \pm 8/43$ بود. در ۸ ساعت و ۲۴ ساعت بعد از عمل تروپونین در گروه مداخله $1/36 \pm 0/8$ و $1/56 \pm 0/83$ به طور معنی‌داری بیش از گروه کنترل $2/06 \pm 0/75$ و $2/44 \pm 0/91$ بوده است ($p < 0/05$).

نتیجه‌گیری: نتایج مطالعه حاضر نشان داده شده است که استفاده از NICD باعث محافظت از میوکارد در بیماران تحت عمل جراحی بای پس قلب می‌شود. علاوه بر این، تجویز NICD پتانسیل کاهش بروز آریتمی پس از عمل را در پی داشت، اما نتایج معنی‌دار نبود. همچنین میانگین میزان افزایش تروپونین در گروه مداخله پس از جراحی قلب باز نسبت به میانگین افزایش تروپونین در گروه کنترل کمتر بود.

واژه‌های کلیدی: جراحی قلب، کاردیوپلژی، آسیب میوکارد

* نویسنده مسئول: علیرضا صلاحی اردکانی، اصفهان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، گروه جراحی

Email: perfusion1985@gmail.com

"نشریه علمی پژوهشی ارمغان دانش وابسته به دانشگاه علوم پزشکی یاسوج، یک نشریه با دسترسی آزاد است و تمامی مقالات منتشر شده در این نشریه به صورت دسترسی آزاد منتشر می‌شوند."

مقدمه

میوکارد (*myocardium*) لایه میانی دیوار قلب است. این لایه عضلانی (ماهیچه‌ای) و قابل انقباض است، همچنین ضخیم‌ترین لایه دیواره قلب محسوب می‌شود. میوکارد از نظر توان انجام انقباضات مداوم در طول حیات فرد استثناء است و ادامه حیات انسان به آن وابسته است (۱). بافت قلب (میوکارد) از انواع متعددی از سلول‌ها تشکیل شده است که مجموعاً عمل انقباض هماهنگ قلب را به عهده دارند (۲).

محافظت ناکافی از میوکارد و آسیب میوکارد حین عمل (PMI) یک عارضه مهم و شایع در روش‌های مختلف جراحی قلب است. همچنان یکی از علل مهم مرگ و بروز عوارض در این بیماران محسوب می‌شود (۳ و ۴). دلایل مختلفی باعث آسیب به میوکارد بعد از عمل خواهد شد، آسیب ایسکمی - پرفیوژن مجدد میوکارد (*ischemia-reperfusion injury*) به عنوان یکی از مکانیسم‌های اصلی شناخته شده است (۵). ایسکمی خون‌رسانی مجدد می‌تواند موجب اختلال در روند بهبودی میوکارد پس از برداشتن کراس کلامپ آئورت در خلال جراحی‌های باز قلب گردد و همچنین می‌تواند موجب بروز آریتمی، آسیب به میوکارد، بروز نکروزهای جدید، شانت مکانیکی و سندروم برون ده قلبی پایین پس از عمل کنار گذر قلبی - ریوی گردد (۶). علی‌رغم اقدامات پیشگیرانه مختلف در عمل بالینی از جمله هیپوترمی کاردیوپلژی، مدت زمان محدود *CPB*

و استفاده انتخابی از بیهوشی، میزان بروز *PMI* همچنان بالا و حدود ۵ تا ۳۰ درصد می‌باشد (۸ و ۷). هم‌اکنون از روش‌هایی مانند هیپوترمی (۹) و تزریق کاردیوپلژی (۱۰) برای کاهش آسیب به میوکارد حین عمل جراحی قلب باز استفاده می‌شود. همچنین روش‌های متنوع فارماکولوژیک نیز برای محافظت میوکارد مورد آزمون قرار گرفته است که اثرات محافظتی آن‌ها یکسان نبوده است (۳). به همین خاطر استفاده از داروی جدید که بتواند اثرات محافظتی کافی داشته باشد، مورد توجه قرار گرفته است، لذا یکی از داروهای مورد استفاده نیکوراندیل می‌باشد.

نیکوراندیل یک داروی گشاد کننده عروق از گروه داروهای ضد آنژین مؤثر بر کانال‌های پتاسیمی است که برای درمان آنژین استفاده می‌شود و به عضلات صاف عروقی اجازه می‌دهد تا شل شده و به طور مؤثری رگ عروقی را گشاد کند و پرفیوژن میوکارد را بهبود بخشد. نیکوراندیل یک *استر نیکوتینامید* است، این دارو از طریق باز کردن کانال‌های پتاسیم موجب گشاد شدن عروق کرونری قلب و افزایش جریان خون در این عروق می‌شود (۱۱). دوز خوراکی مؤثر ۱۰ تا ۲۰ میلی‌گرم در روز بوده و اغلب بیماران با دوز ۱۰ یا ۲۰ میلی‌گرم روزانه پاسخ مثبت داشته‌اند. داروی نیکوراندیل از طریق کانال‌های پتاسیمی وابسته به ATP به گیرنده آنها متصل می‌شود و باعث خروج یون پتاسیم از دورن سلول و ایجاد هایپر پلاریزاسیون سلولی می‌شود و باعث می‌شود که کانال‌های کلسیم نوع L وابسته به ولتاژ

کلسیم کمتری وارد سلول کند و قدرت انقباض قلب کمتر شده و فشار خون بیمار کاهش پیدا کند. نیکوراندیل دارای یک اثر نیترو وازو دیلاتاسیون نیز می‌باشد که باعث آزادسازی NO می‌شود و NO بر عضلات صاف عروق باعث فعال‌سازی آنزیم گوانیل سیکلاز و باعث آزاد سازی CGMP از GTP می‌شود که اثر گشاد کنندگی عروق دارد. فرم داروی نیکوراندیل در قرص‌های ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرمی موجود می‌باشد که دوز درمانی دوبار در روز می‌باشد. نیکوراندیل دارای اثر *Pre condition* می‌باشد که بیمار را در برابر حملات ایسکمی آنژین مقاوم می‌کند. پیک پلاسمایی دارو ۳۰ الی ۶۰ دقیقه بعد از مصرف خوراکی است و متابولیسم کبدی و دفع کلیوی دارد (۱۲ و ۱۳).

نیکوراندیل نه تنها به عنوان یک آنالوگ نیترات عمل می‌کند، بلکه می‌تواند به عنوان عاملی نیز عمل کند که کانال‌های پتاسیم حساس به ATP را باز می‌کند. ساختار آن دارای هر دو گروه نیترات آلی و نیکوتین امید است که به آن خواص اضافی به عنوان دهنده و آنتی‌اکسیدان اکسید نیتریک (NO) می‌دهد (۱۴). این مکانیسم‌ها نقش نیکوراندیل را به عنوان یک محافظ در برابر آسیب میوکارد روشن می‌کند. پژوهش‌های قبلی نشان داده است که نیکوراندیل برای ایجاد آرامش عروق کرونر، جلوگیری از اسپاسم عروق کرونر و محافظت از میوکارد استفاده شده است. همچنین مرگ و میر قلبی - عروقی را بهبود بخشید (۱۵ و ۱۶). با این وجود، شواهد کافی جهت استفاده از آن به عنوان یک داروی بالقوه محافظت کننده قلب، وجود ندارد، لذا

هدف از این مطالعه تعیین و بررسی اثر داروی نیکوراندیل قبل از عمل بر روی صدمه به میوکارد پس از عمل جراحی قلب باز بود.

روش بررسی

این یک مطالعه تحلیلی از نوع کارآزمایی بالینی یک سوکور بود که در آن ۷۰ بیمار که در سال ۱۴۰۲ در مرکز آموزشی درمانی شهید دکتر چمران - اصفهان تحت عمل جراحی قلب باز مورد بررسی قرار گرفتند. در این مطالعه فرمی تهیه و اطلاعات مندرج در پرونده بالینی بیماران در آن ثبت گردید. مطالعه بر روی بیماران تحت عمل جراحی باز و از هر دو جنس مذکر و مؤنث انجام شد. نمونه‌های این پژوهش به روش آسان و با توجه به معیارهای ورود از جامعه مورد پژوهش انتخاب شدند. در این مطالعه افراد به صورت تصادفی (Randomized) در دو گروه کنترل و مداخله قبل از عمل جراحی قرار گرفتند. معیارهای ورود شامل عمل جراحی بیماران بای پس سرخرگ کرونر (coronary artery bypass graft) بود. رنج سنی آنان ۳۰ تا ۷۵ سال و EF بین ۴۵ تا ۶۰ درصد بود. معیارهای عدم ورود نیز شامل بیماران دارای آریتمی قبل از عمل، سابقه مصرف نیکوراندیل، بیماران دچار بیماری عضلانی، اعمال اورژانس و مجدد جراحی کرونر و دریچه هم‌زمان و سکته قلبی اخیر و نارسایی شدید قلبی و عدم رضایت بیمار و حساسیت بیمار وارد مطالعه بود. تمام بیماران فقط عمل CABG داشتند. معیارهای خروج نیز شامل فوت

ویلکاکسون، مان ویتنی و فریدمن تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها

در مطالعه حاضر در گروه کنترل ۱۱/۴ درصد مؤنث و ۸۸/۶ درصد مذکر با میانگین سنی (۸/۴۶) ۵۸/۴۲ سال و در گروه مداخله ۴۲/۹ درصد مؤنث و ۵۷/۱ درصد مذکر با میانگین سنی (۶/۸۸) ۵۹/۳۱ سال بوده‌اند. دو گروه از نظر فاکتورهای پایه و کلینیکالی نظیر: سن، جنسیت، تعداد گرفت، مدت تهویه مکانیکی و EF اختلاف معنی‌داری با یکدیگر نداشته‌اند ($p > 0.05$) (جدول ۱).

به علاوه بررسی سطح تورپونین در دو گروه حاکی از آن بود که در قبل از عمل میانگین تورپونین در بین دو گروه اختلاف معنی‌داری نداشته است ($p > 0.090$)، اما در ۸ ساعت و ۲۴ ساعت بعد از عمل تورپونین در گروه مداخله به ترتیب با میانگین (۱/۳۶) (۰/۸۰) و (۱/۵۶) (۰/۸۲) به طور معنی‌داری بیش از گروه کنترل به ترتیب با میانگین (۲/۰۶) (۰/۷۵) و (۲/۴۴) (۰/۹۱) بوده است ($p < 0.05$) (جدول ۲).

در نهایت در بررسی بروز عوارض بعد از عمل مشخص شد که ۴ نفر (۱۱/۴ درصد) از بیماران در گروه کنترل و ۲ نفر (۵/۷ درصد) در گروه مداخله آریتمی داشته‌اند، اما هیچ گزارشی از موارد MI، استفاده از بالون پمپ و یا مرگ و میر در دو گروه ثبت نشد (جدول ۳).

بیمار، عوارض بیهوشی و ونتیلاسیون طولانی بود. سطح تورپونین ۱ سه بار (قبل از شروع عمل و ۸ و ۲۴ ساعت بعد از عمل) اندازه‌گیری شد. در یک گروه، ۳۵ بیمار در گروه مداخله علاوه بر درمان‌های معمول، قرص نیکوراندیل خوراکی با دوز ۱۰ میلی‌گرم به تعداد ۳ بار در صبح روز عمل (یک دوز ساعت ۸ صبح) و روز قبل از عمل (دو دوز ۸ صبح و ۸ شب) دریافت کردند.

در گروه کنترل بیمار تحت درمان‌های معمول شامل؛ ضد ترومبوس، ضد پلاکت و ضد درد قرار گرفتند. از سه دوز داروی مصرفی بیمار یک دوز روز عمل به تنهایی داده شد و دو دوز دیگر به دلیل تداخل احتمالی با سایر داروها هم‌زمان داده نشد. رضایت قبل از عمل گرفته شد و بیمار و فرد دارو دهنده، گروه بیهوشی و جراحی از گروه‌ها اطلاعی نداشتند. مشخصات بالینی قبل از عمل بیماران ثبت شد. سپس بیماران به روش مشابه بیهوش و به وسیله یک تیم جراحی شدند. پس از عمل جراحی نمونه خون شریان رادیال از بیمار گرفته شد و سطح تورپونین / اندازه‌گیری شد. همچنین بیماران از نظر معیارهای بالینی مدت زمان بستری در ICU، آناتومی عروق کرونر بیمار از نظر تعداد گرفت و زمان نیاز به تهویه مکانیکی (ونتیلاتور)، نیاز به استفاده از بالون پمپ داخل آئورتی (IABP) در دو گروه بررسی و مقایسه شد.

داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از نرم‌افزار SPSS و آزمون‌های آماری تی، مجذور کای،

جدول ۱: مقایسه خصوصیات پایه و کلینیکالی بیماران در دو گروه مورد مطالعه

متغیر	گروه کنترل	گروه مداخله	سطح معنی داری
جنسیت	زن	۴(۱۱/۴)	۰/۰۸۹
	مرد	۳۱(۸۸/۶)	
سن	۴۰-۳۰	۲(۵/۷)	۰/۷۸
	۴۰-۵۰	۶(۱۷/۱)	
	۵۰-۶۰	۸(۲۲/۹)	
	۶۰-۷۰	۱۹(۵۴/۳)	
گرافت	سه	۱۷(۴۸/۶)	۰/۹۷
	چهار	۱۴(۴۰)	
	پنج	۴(۱۱/۴)	
بستری در ICU (روز)	۲/۹۴(۰/۱۸)	۲/۹۲ (۰/۶۴)	۰/۷۲
تهویه مکانیکی (ساعت)	۷/۹۱(۲/۲۱)	۷/۹۴(۲/۷۴)	۰/۸۸
EF	۵۴/۴۲(۸/۴۳)	۵۳/۲۲(۶/۶۹)	۰/۸۳
زمان پمپ (دقیقه)	۱۲۷/۲۵(۰/۶۷)	۱۳۰/۸۳(۰/۶۹)	۰/۰۹
زمان کلمپ آئورت (دقیقه)	۷۴/۶۶(۰/۴)	۷۹/۳۷(۰/۴۷)	۰/۰۶

* داده‌ها به صورت فراوانی (درصد) و یا میانگین (انحراف معیار) گزارش شده‌اند

جدول ۲: مقایسه میانگین تروپونین در زمان‌های پیگیری شده در بین دو گروه کنترل و مداخله

متغیر	گروه مداخله	گروه کنترل	سطح معنی داری*	پی ویو**
تروپونین (نانوگرم بر لیتر)	۸/۱(۰/۰۱۰)	۹/۲(۰/۰۱۱)	۰/۰۹	۰/۳
قبل از عمل				
۸ ساعت بعد از عمل	۱۲۲۲(۰/۸۰)	۱۳۵۹(۰/۸۵)	<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱
۲۴ ساعت بعد از عمل	۸۱۶(۰/۵)	۹۴۷ (۰/۵۵)	<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱
سطح معنی داری***	<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱	-	-

* مقایسه میانگین تروپونین قبل از عمل، ۸ ساعت بعد از عمل و ۲۴ ساعت بعد از عمل در دو گروه کنترل و مداخله، ** مقایسه میانگین تروپونین قبل از عمل، ۸ ساعت بعد از عمل و ۲۴ ساعت بعد از عمل در دو گروه کنترل و مداخله با کنترل متغیرهای زمان پمپ، زمان کلمپ آئورت و تعداد گرافت و مقایسه میانگین تروپونین در سه زمان قبل از عمل، ۸ ساعت بعد از عمل و ۲۴ ساعت بعد از عمل به تفکیک گروه کنترل و مداخله

جدول ۳: مقایسه توزیع فراوانی عوارض بعد از عمل به تفکیک گروه‌های کنترل و مداخله

عوارض	گروه کنترل (درصد)	گروه مداخله (درصد)	سطح معنی داری (درصد) فراوانی
آریتمی (AF)	۴(۱۱/۴)	۲(۵/۷)	۰/۳۹۰
MI	۰(۰/۰۰)	۰(۰/۰۰)	-
بالون	۰(۰/۰۰)	۰(۰/۰۰)	-
مرگ	۰(۰/۰۰)	۰(۰/۰۰)	-

بحث

نیکورانیدل از داروهای مشتق شده نیکوتینامیدی است که برای گروه نیترات است و به دو روش هایپرپولاریزاسیون و تحریک گوانیلات سیکلاز منجر به افزایش سطح *GMP* حلقوی داخل سلولی می‌شود. این دارو به دلیل داشتن نیترات در ساختار خود با ایجاد نیتریک اکساید تولید *CGMP* را در سلول‌های عضله صاف عروق افزایش می‌دهد که به نوبه خود باعث کاهش سطح کلسیم سینوزولی می‌شود، که در نهایت منجر به شل شدن عضله صاف عروق می‌شود (۱۵). لذا هدف از این مطالعه تعیین و بررسی اثر داروی نیکورانیدل قبل از عمل بر روی صدمه به میوکارد پس از عمل جراحی قلب باز بود.

در مطالعه حاضر اگر چه درصد فراوانی مردان بیشتر از زنان بوده و ۵۰ درصد از بیماران در مطالعه در رنج سنی ۶۰-۷۰ سال بوده‌اند، اما به طور کلی دو گروه از نظر سن، جنسیت، *EF*، میزان بستری و نیاز به تهویه اختلاف معنی‌داری با یکدیگر نداشته‌اند. همچنین میانگین تروپونین در قبل از عمل در بین دو گروه اختلاف معنی‌داری نداشته است، اما در هر دو گروه بعد از عمل افزایش معنی‌داری در سطح تروپونین گزارش شده است، با این حال این افزایش در گروه مداخله به طور معنی‌داری کمتر از گروه کنترل بوده است. به طوری که در ۸ ساعت و ۲۴ ساعت بعد از عمل سطح تروپونین در گروه مداخله به طور معنی‌داری کمتر از گروه کنترل بوده است،

لازم به ذکر است که *MI*، مرگ و نیاز به بالون در هیچ یک از گروه‌ها مشاهده نشده است.

در سال‌های اخیر، شناخت فزآینده‌ای از *PMI* به دنبال اقدامات قلبی ظاهر شده است. حفاظت از میوکارد در طی چنین عملیاتی به موضوع مورد توجه تعداد فزآینده‌ای از محققان پزشکی تبدیل شده است. در حال حاضر پژوهش‌های مختلفی در مورد *NICD* بر روی *PCI* متمرکز شده است و یک محافظت قلبی ثابت شده به وسیله *NICD* اثبات شده است (۱۷-۱۵). با این حال، تنها چندین تحقیق مرتبط با حجم نمونه کوچک در جراحی قلب انجام شده است. در مطالعه‌ای که به وسیله کاواکیتا و همکاران تحت عنوان اثر محافظتی نیکورانیدل بر آسیب میوکارد به دنبال مداخله عروق کرونر از راه پوست در بیماران مسن مبتلا به بیماری عروق کرونر پایدار: تجزیه و تحلیل ثانویه یک کارآزمایی تصادفی و کنترل شده (*RINC*) انجام شد، نتایج نشان داد *PMI* به دنبال *PCI* در گروه نیکورانیدل در مقایسه با گروه کنترل به طور قابل توجهی کاهش یافت (۱۸). نیکورانیدل یک عامل دارویی ترکیبی منحصر به فرد از یک بازکننده کانال پتاسیم حساس به آدنوزین تری فسفات و نیترات نیکوتین آمید است. بنابراین، توضیحی برای اثر مفید نیکورانیدل این است که نیکورانیدل ممکن است کاهش عملکرد میتوکندری قلب و توانایی تولید اکسید نیتریک را در بیماران مسن جبران کند. قابل ذکر است که مسیر تجویز نیکورانیدل در بین بررسی‌های قلبی متفاوت بود. پژوهش‌های تک مرکزی نشان داد که نیکورانیدل داخل وریدی *PMI* یا

پدیده جریان آهسته به دنبال PCI را در بیمارانی که PCI انتخابی و اورژانس داشتند، کاهش داد (۲۰-۱۸). با این حال، اثر نیکوراندیل داخل کرونری بحث برانگیز است (۲۱). تجویز داخل وریدی نیکوراندیل قبل و بعد از PCI ممکن است غلظت بافتی نیکوراندیل را قبل از PCI افزایش دهد و این می تواند به اثر محافظتی در برابر PMI کمک کند (۲۱ و ۱۸). مطالعه بالینی تصادفی آینده نگر که در ژاپن انجام شد، نشان داد که بیمارانی که NICD در طی جراحی پیوند عروق کرونر دریافت کرده اند، غلظت *TnT* کمتری را نشان می دهند (۲۲) که با نتایج مطالعه حاضر همخوانی دارد. علاوه بر نیکوراندیل، داروهای متعددی نیز وجود دارد که خاصیت محافظت از میوکارد دارند. Kersten و همکاران نشان دادند که ایزوفلوران از میوکارد در برابر آسیب ایسکمیک برگشت ناپذیر محافظت می کند و این محافظت ناشی از ایزوفلوران با مرحله اولیه آماده سازی از طریق فعال سازی کانال های KATP مشخص می شود که حداقل ۳۰ دقیقه پس از قطع داروی بی حس کننده فرار گسترش می یابد (۲۳). با این حال، نویسندگان از عوامل بی حس کننده استنشاقی مانند ایزوفلوران یا سووفلوران استفاده نکردند. بر خلاف پیش آماده سازی اولیه، مرحله پایانی پیش آماده سازی ایسکمیک ۱۲ تا ۲۴ ساعت پس از ایسکمی کوتاه ایجاد می شود و ۳ تا ۴ روز طول می کشد. پژوهش های اخیر نشان داده اند که اکسیدنیتریک نقش عمده ای در شروع مرحله پایانی پیش شرطی سازی ایسکمیک ایفا می کند و اثر محافظتی قلبی مشابهی را

می توان با پیش درمانی، ۲۴ ساعت زودتر، با اهداکنندگان اکسید نیتریک در غیاب ایسکمی، بازتولید کرد (۲۴). بانرجی و همکاران نشان دادند که نیتروگلیسیرین دیر آماده سازی را القا می کند و دوره دوم حفاظت پس از ۲۴ ساعت دوباره رخ می دهد. در این مطالعه از نیتروگلیسیرین در تمامی بیماران استفاده شد. با این حال، نیکوراندیل یک عامل محافظت کننده قلبی قوی است که دارای آگونیست کانال KATP با خواص نیترات مانند است (۲۵).

آتو و همکاران پتانسیل محافظتی نیکوراندیل را در بیماران تحت عمل جراحی CABG مورد بررسی قرار دادند و دریافتند نیکوراندیل دارای خواص محافظت کننده از میوکارد است (۲۶). بررسی ها نشان داده است که در بیماران با سکت قلبی سطح تروپونین افزایش پیدا می کند. هم چنین مشاهده شد که این افزایش در بیمارانی که به بیماری زمینه ای مبتلا هستند شدیدتر می باشد. تروپونین میوکارد یک پروتئین تنظیم کننده میوفیبریل است که در مقایسه با آنزیم های سیتوزولی معمولی به عنوان یک شاخص خاص تر آسیب سلولی برگشت ناپذیر عمل می کند. تروپونین ۴ تا ۶ ساعت پس از تجزیه میوفیبریل از میوکارد به جریان خون آزاد می شود. سطوح غیر طبیعی تروپونین به مدت ۷ تا ۱۰ روز باقی می ماند که منعکس کننده روند آسیب میوکارد است. به طور کلی، تروپونین میوکارد به دلیل حساسیت بالای آن به میوکارد در خون تشخیص داده نمی شود. افزایش سطح تروپونین در خون به طور کلی دلیلی برای

روش‌های جراحی هم‌چنان موضوع بحث است(۳۱). همیشه این نگرانی وجود داشته است که آیا زمان‌بندی استفاده از NICD بر مزایای بالینی برای بیماران تأثیر می‌گذارد یا خیر. پژوهش‌های قبلی نشان داده است که تجویز NICD قبل و حین عمل می‌تواند تأثیر مثبتی بر نتایج بیمار داشته باشد(۳۲-۳۱). به عنوان مثال در مطالعه‌ای که به وسیله چن و همکاران با هدف تأثیر نیکورانیدیل حین عمل بر محافظت از میوکارد در بیماران تحت عمل جراحی قلب با بای پس قلبی ریوی انجام شد، نتایج نشان داد استفاده حین عمل از NICD یک اثر محافظتی میوکارد دارد. علاوه بر این، تجزیه و تحلیل زیر گروه با NICD قبل از عمل نقش جدیدی از NICD در محافظت از کبد نشان داد(۳۰). در مطالعه حاضر بعضی از متغیرهای مورد بررسی مانند تروپونین کاهش پیدا کرد که همسو با نتایج مطالعه مذکور می‌باشد. با این حال، هیچ تفاوت معنی‌داری در محافظت از کبد برای این بیمارانی که پس از جراحی NICD دریافت کردند، وجود ندارد، که نشان‌دهنده اثر پیشگیرانه بهتر در استفاده قبل از عمل است. این با نتایج مطالعه قبلی جراحی قلب آینده‌نگر با اندازه نمونه کوچک مطابقت دارد. مطالعه به وسیله یاموتا و همکاران در واقع NICD را بعد از القاء، یعنی قبل از ضربه زدن به عضله قلب، اعمال کرد(۲۲).

به علاوه در مطالعه حاضر هیچ گزارشی از مرگ و میر و یا نیاز به بالون پمپ در دو گروه مشاهده نشد. در همین راستا، مطالعه‌ای به وسیله ساکاتا و همکاران با عنوان درمان خوراکی با

مشکوک شدن به آسیب میوکارد است. اگرچه ۰/۱ نانوگرم در میلی‌لیتر تروپونین اغلب به عنوان سطح قطع استفاده می‌شود، حتی سطوح پایین ۰/۰۱ تا ۰/۰۹ نانوگرم در میلی‌لیتر ممکن است نشان‌دهنده آسیب ردپایی به میوکارد باشد(۲۸ و ۲۷). در مطالعه‌ای که به وسیله مرترا و همکاران با عنوان بررسی سطح تروپونین T در بیماران مبتلا به نارسایی حاد قلبی: اهمیت بالینی و پیش‌آگهی تشخیص و انتشار آنها در طول بستری شدن در بیمارستان انجام شد، نتایج مطالعه نشان داد که سطح تروپونین در بیماران قبل از عمل بسیار بالاتر از بعد از عمل بود که با نتایج مطالعه حاضر سازگار می‌باشد(۲۹). در مطالعه‌ای گذشته‌نگر که به وسیله چن و همکاران با هدف تأثیر نیکورانیدیل حین عمل بر محافظت از میوکارد در بیماران تحت عمل جراحی قلب با بای پس قلبی ریوی انجام شد، یافته‌های این مطالعه اثر محافظتی میوکارد تجویز NICD بعد از عمل را در جمعیت چینی تحت عمل جراحی بای پس قلب نشان می‌دهد. با این وجود، با توجه به پیامدهای ثانویه، استفاده از NICD در طول دوره بعد از عمل تفاوت آماری معنی‌داری نداشت که هم راستای نتایج مطالعه حاضر می‌باشد(۳۰). در یک مطالعه کوهورت گذشته‌نگر که به وسیله میاک و همکاران با هدف تعیین اثربخشی نیکورانیدیل حین عمل در بیماران با سابقه بیماری ایسکمیک قلبی تحت عمل جراحی غیرقلبی پرخطر انجام شد، نتایج نشان داد که NICD مرگ و میر ۳۰ روزه یا حوادث نامطلوب قلبی عروقی را کاهش نداد. در نتیجه، اثربخشی NICD در

نیکوراندیل هنگام ترخیص با کاهش مرگ و میر پس از انفارکتوس حاد میوکارد انجام شد که نتایج نشان داد هیچ تفاوت معنی داری در سن، جنسیت، شاخص توده بدنی، شیوع عوامل خطر کرونری، یا سابقه انفارکتوس میوکارد بین دو گروه وجود نداشت. با این حال، بروز بیشتر بیماری چند رگ و میزان کمتری از PCI موفقیت آمیز در گروه N مشاهده شد. در طول متوسط پیگیری ۷۰۹ (۳۴۰-۱۰۸۸) روز، میزان مرگ و میر ناشی از همه علل در گروه N ۴۳ درصد کمتر بود. در مقایسه با گروه C (۲/۴ درصد در مقابل ۴/۲ درصد، آزمون لاگ رتبه طبقه بندی شده: $p=0/0258$) (۳۴).

علاوه بر این، یک مطالعه بالینی دیگر نشان داده است که NICD می تواند محافظت از ریه را در بیماران تحت عمل جراحی قفسه سینه که به تکنیک های کلاپس ریه با مهار آپوپتوز نیاز دارند، ارایه دهد (۳۵). اثرات محافظتی نیکوراندیل در برابر آسیب ریه IR به وسیله گلی بن کلامید به عنوان مسدود کننده کانال KATP و ODQ به عنوان یک مهار کننده SGC مسدود شد. این یافته ها نشان می دهد که اثرات مفید نیکوراندیل شامل حداقل دو مکانیسم، اثر بازکننده کانال KATP و فعال شدن مسیر SGC-cGMP است.

سرنوشت نیکوراندیل در اثر مصرف توأم آن با داروهای القاء کننده متابولیزم (نظیر ریفامپین) یا مهارکننده های آن (نظیر سایمتیدین) تغییری پیدا نمی کند. تداخل دارویی مهم داروی نیکوراندیل با مهارکننده های فسفودی استراز مثل سیلدنافیل و داروهای ضد افسردگی سه حلقوی و نیترات می باشد

که مهارکننده های فسفودی استراز و ضدافسردگی کمتر شایع هستند. لذا پیشنهاد می شود در زمان پذیرش، در فرم تلفیق دارویی سوابق دارویی قید گردد و در صورت مصرف این داروها، در مجموع سه دوز داروی نیکوراندیل خوراکی به دلیل عدم تداخل احتمالی همراه با سایر داروهای مصرفی بیمار داده نشود و از این سه دوز دوز سوم روز عمل به تنهایی مصرف گردد.

نتیجه گیری

نتایج مطالعه حاضر نشان داده شده است که استفاده از NICD باعث محافظت از میوکارد در بیماران تحت عمل جراحی بای پس قلب می شود. علاوه بر این، تجویز NICD پتانسیل کاهش بروز آریتمی پس از عمل را در پی داشت، اما نتایج معنی دار نبود ($p<0/05$). همچنین میانگین میزان افزایش تروپونین در گروه مداخله پس از جراحی قلب باز نسبت به میانگین افزایش تروپونین در گروه کنترل کمتر بود.

تقدیر و تشکر

بدین وسیله از تمامی افرادی که در این پژوهش همکاری داشتند و از همکاری معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تشکر و قدردانی می شود.

تعارض منافع

نویسندگان اعلام می دارند هیچ گونه تعارض منافی در این مقاله وجود ندارد

حمایت مالی

هزینه انجام مطالعه حاضر توسط معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تامین شد.

ملاحظات اخلاقی

این مقاله برگرفته از پایاننامه مقطع کارشناسی ارشد رشته تکنولوژی گردش خون از دانشگاه علوم پزشکی اصفهان با کد اخلاق IR.MUI.MED.REC.1401.177 می باشد.

مشارکت نویسندگان

مهران شاه زمانی: روش شناسی، علی رضا حسینی: مفهوم سازی، نظارت، نگارش؛ علیرضا صلاحی اردکانی: تحقیق، ویرایش. نویسندگان نسخه نهایی را مطالعه و تأیید نموده و مسئولیت پاسخگویی در قبال پژوهش را پذیرفته اند.

REFERENCES

1. Buetow BS, Laflamme MA. Cardiovascular. Comparative Anatomy and Histology: Elsevier; 2018; 163-89.
2. Camm AJ, Lüscher TF, Serruys PW. The ESC textbook of cardiovascular medicine: OXFORD university press; 2009.
3. Yu X, Patterson E, Kem DC. Targeting proteasomes for cardioprotection. Current opinion in pharmacology 2009; 9(2): 167-72.
4. Cho YJ, Kim WH. Perioperative cardioprotection by remote ischemic conditioning. International Journal of Molecular Sciences 2019; 20(19): 4839.
5. Ucak HA, Uncu H. Impact of coronary collateral circulation of perioperative myocardial damage in high-risk patients undergoing coronary artery bypass grafting surgery. The Heart Surgery Forum 2019; Braz J Cardiovasc Surg 2021; 36(1): 25-31.
6. Braunwald E, Kloner RA. Myocardial reperfusion: a double-edged sword? The Journal of clinical investigation 1985; 76(5): 1713-9.
7. Larsen MH, Ekeløf S, Gögenur I. Myocardial injury and infarction is an overlooked complication after non-cardiac surgery. Ugeskrift for Laeger 2015; 177(25): V11140633-V.
8. Kambara T, Shibata R, Ohashi K, Matsuo K, Hiramatsu-Ito M, Enomoto T, et al. C1q/tumor necrosis factor-related protein 9 protects against acute myocardial injury through an adiponectin receptor I-AMPK-dependent mechanism. Molecular and Cellular Biology 2015; 35(12): 2173-85.
9. Shao ZH, Chang WT, Chan KC, Wojcik KR, Hsu C-W, Li CQ, et al. Hypothermia-induced cardioprotection using extended ischemia and early reperfusion cooling. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology 2007; 292(4): H1995-H2003.
10. Liem DA, Honda HM, Zhang J, Woo D, Ping P. Past and present course of cardioprotection against ischemia-reperfusion injury. Journal of Applied Physiology 2007; 103(6): 2129-36.
11. Ye Z, Su Q, Li L. The clinical effect of nicorandil on perioperative myocardial protection in patients undergoing elective PCI: a systematic review and meta-analysis. Scientific Reports 2017; 7(1): 45117.
12. Ishida H, Higashijima N, Hirota Y, Genka C, Nakazawa H, Nakaya H, Sato T. Nicorandil attenuates the mitochondrial Ca²⁺ overload with accompanying depolarization of the mitochondrial membrane in the heart. Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology 2004; 369(2): 192-7.
13. Matsuo H, Watanabe S, Segawa T, Yasuda S, Hirose T, Iwama M, et al. Evidence of pharmacologic preconditioning during PTCA by intravenous pretreatment with ATP-sensitive K⁺ channel opener nicorandil. European Heart Journal 2003; 24(14): 1296-303.
14. Chao HH, Hong HJ, Sung LC, Chen JJ, Cheng TH, Liu JC. Nicorandil attenuates cyclic strain-induced endothelin-1 expression via the induction of activating transcription factor 3 in human umbilical vein endothelial cells. European Journal of Pharmacology 2011; 667(1-3): 292-7.
15. Wang Z, Chen M, Liu D, Zheng W, Cao X, Chen H, et al. The effect on myocardial perfusion and clinical outcome of intracoronary nicorandil injection prior to percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction. Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi 2017; 45(1): 26-33.
16. Nishimura M, Tokoro T, Nishida M, Hashimoto T, Kobayashi H, Imai R, et al. Oral nicorandil to reduce cardiac death after coronary revascularization in hemodialysis patients: a randomized trial. American Journal of Kidney Diseases 2009; 54(2): 307-17.
17. Umemura S, Nakamura S, Sugiura T, Tsuka Y, Shimojo M, Baden M, et al. Preservation of myocardial viability within the risk area by intravenous nicorandil before primary coronary intervention in patients with acute myocardial infarction. Nuclear Medicine Communications 2008; 29(11): 956-62.

18. Kawakita N, Ejiri K, Miyoshi T, Kohno K, Nakahama M, Doi M, et al. Protective effect of nicorandil on myocardial injury following percutaneous coronary intervention in older patients with stable coronary artery disease: Secondary analysis of a randomized, controlled trial (RINC). *PLoS One* 2018; 13(4): e0194623.
19. Isono T, Kamihata H, Sutani Y, Motohiro M, Yamamoto S, Kyoui S, et al. Nicorandil suppressed myocardial injury after percutaneous coronary intervention. *International Journal of Cardiology* 2008; 123(2): 123-8.
20. Hirohata A, Yamamoto K, Hirose E, Kobayashi Y, Takafuji H, Sano F, et al. Nicorandil prevents microvascular dysfunction resulting from PCI in patients with stable angina pectoris: a randomised study. *EuroIntervention* 2014; 9(9): 1050-6.
21. Hwang J, Lee HC, Kim BW, Yang MJ, Park JS, Park JH, et al. The effect on periprocedural myocardial infarction of intra-coronary nicorandil prior to percutaneous coronary intervention in stable and unstable angina. *Journal of Cardiology* 2013; 62(2): 77-81.
22. Yamamoto S, Yamada T, Kotake Y, Takeda J. Cardioprotective effects of nicorandil in patients undergoing on-pump coronary artery bypass surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2008; 22(4): 548-53.
23. Kersten JR, Schmelting TJ, Pagel PS, Gross GJ, Wartier DC. Isoflurane mimics ischemic preconditioning via activation of KATP channels: reduction of myocardial infarct size with an acute memory phase. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists* 1997; 87(2): 361-70.
24. Bolli R, Bhatti ZA, Tang X-L, Qiu Y, Zhang Q, Guo Y, Jadoon AK. Evidence that late preconditioning against myocardial stunning in conscious rabbits is triggered by the generation of nitric oxide. *Circulation Research* 1997; 81(1): 42-52.
25. Banerjee S, Tang XL, Qiu Y, Takano H, Manchikalapudi S, Dawn B, et al. Nitroglycerin induces late preconditioning against myocardial stunning via a PKC-dependent pathway. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 1999; 277(6): H2488-H94.
26. Ito I, Hayashi Y, Kawai Y, Kamibayashi T, Matsumiya G, Takahashi T, et al. Prophylactic effect of intravenous nicorandil on perioperative myocardial damage in patients undergoing off-pump coronary artery bypass surgery. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 2004; 44(4): 501-6.
27. Ohtani T, Ueda Y, Shimizu M, Mizote I, Hirayama A, Hori M, Kodama K. Association between cardiac troponin T elevation and angiographic morphology of culprit lesion in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *American Heart Journal* 2005; 150(2): 227-33.
28. Nagasawa A, Otake H, Kawamori H, Toba T, Sugizaki Y, Takeshige R, et al. Relationship among clinical characteristics, morphological culprit plaque features, and long-term prognosis in patients with acute coronary syndrome. *The International Journal of Cardiovascular Imaging* 2021; 37(10): 2827-37.
29. Metra M, Bettari L, Pagani F, Lazzarini V, Lombardi C, Carubelli V, et al. Troponin T levels in patients with acute heart failure: clinical and prognostic significance of their detection and release during hospitalisation. *Clin Res Cardiol* 2012; 101(8): 663-72.
30. Chen Y, Liu Y, Lv H, Li Q, Shen J, Chen W, et al. Effect of Perioperative Nicorandil on Myocardial Protection in Patients Undergoing Cardiac Surgery with Cardiopulmonary Bypass, a Retrospective Study. *Drug Design, Development and Therapy*. 2024:223-31.
31. Miyake K, Yoshida S, Seki T, Joo WJ, Takeuchi M, Kawakami K. Effectiveness of intraoperative nicorandil in patients with a history of ischemic heart disease undergoing high-risk noncardiac surgery: a retrospective cohort study. *Journal of Anesthesia* 2023; 37(4): 562-72.
32. Kaneko T, Hayashida M, Saito Y, Hikawa Y, Yasuda K. The effect of prophylactic nicorandil infusion to reduce intraoperative myocardial ischemia during abdominal surgery in patients with risk factors of ischemic heart disease. *Masui The Japanese Journal of Anesthesiology* 2000; 49(1): 54-9.

33. Blanc P, Aouifi A, Bouvier H, Joseph P, Chiari P, Ovize M, et al. Safety of oral nicorandil before coronary artery bypass graft surgery. *British Journal of Anaesthesia* 2001; 87(6): 848-54.
34. Sakata Y, Nakatani D, Shimizu M, Suna S, Usami M, Matsumoto S, et al. Oral treatment with nicorandil at discharge is associated with reduced mortality after acute myocardial infarction. *Journal of Cardiology* 2012; 59(1): 14-21.
35. Abe K, Horiguchi T, Enzan K, Masaki Y, Nishikawa T, Kimura T. Nicorandil, a K ATP channel opener, attenuates ischemia–reperfusion injury in isolated rat lungs. *Lung* 2020; 198(2): 315–21.

Studying the Effect of Preoperative Nicorandil on Myocardial Injury After Open Heart Surgery

Shahzamani M, Hosseini A, Salahi Ardakani A*

Department of Surgery, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
Registration number in Iran Clinical Trial Center: IRCT20170620034666N6

Received: 08 Jul 2024 Accepted: 22 Sep 2024

Abstract

Background & aim: Inadequate myocardial protection and intraoperative myocardial injury (PMI) are important and common complications in various cardiac surgical procedures. Therefore, the aim of the present study was to determine and investigate the effect of preoperative nicorandil on myocardial injury after open heart surgery.

Methods: The present single-blinded clinical trial analysis study was conducted in 2023 at Shahid Chamran Educational and Medical Center - Isfahan. The participants were 70 patients (35 in each group) who were randomly assigned to two control and intervention groups for cardiac surgery. Based on the computer-based randomization, they were divided into two intervention and control groups. In the intervention group, in addition to the usual treatments, oral nicorandil tablets were administered at a dose of 10 mg 3 times. The patients were anesthetized in a similar way and operated by a team. After surgery, the patients were evaluated and compared in terms of clinical criteria including troponin eight and twenty-four hours after surgery, the anatomy of the patient's coronary arteries after counting, the duration of hospitalization in the ICU, the time required for mechanical ventilation (ventilator), the occurrence of myocardial infarction, the occurrence of new arrhythmia, the need for the use of intra-aortic balloon pump (IABP), and mortality in the two groups. The collected data were analyzed using t-test, chi-square, Wilcoxon, and Mann-Whitney statistical tests.

Results: The results indicated that in the control group, 11.4% were female and 88.6% were male, with an average age 58.42 ± 8.46 years, and in the intervention group, 42.9% were female and 57.1% were male with The average age 59.31 ± 6.88 years. Also, 50% of the people participating in the study were in the age range of 60-70 years). Respectively the average EF in the control group was 54.42 ± 8.43 . At 8 hours and 24 hours after the operation, troponin in the intervention group (1.36 ± 0.8 and 1.56 ± 0.83) was significantly higher than the control group (2.06 ± 0.75 and 2.44 ± 0.91) ($p < 0.05$).

Conclusion: The results of the present study indicated that the use of NICD protected the myocardium in patients undergoing heart bypass surgery. In addition, NICD administration had the potential to reduce the incidence of postoperative arrhythmia, but the results were not significant. Also, the average increase in troponin in the intervention group after open heart surgery was lower than the average increase in troponin in the control group.

Keywords: Heart surgery, Cardioplegia, Myocardial damage

*Corresponding author: Salahi Ardakani A, Department of Surgery, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

Email: perfusion1985@gmail.com

Please cite this article as follows: Shahzamani M, Hosseini A, Salahi Ardakani A. Studying the Effect of Preoperative Nicorandil on Myocardial Injury After Open Heart Surgery. Armaghane-danesh 2024; 29(5): 628-641.

The scientific research journal Armaghan Danesh, affiliated with Yasuj University of Medical Sciences, is an open-access publication. All articles published in this journal