

# РОЛЬ МЕТАБОЛІЧНОЇ ТЕРАПІЇ В ОПТИМІЗАЦІЇ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ З СУПУТНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ОРГАНІВ ТРАВЛЕННЯ

*І.М. Скрипник, Г.В. Невойт*

*Українська медична стоматологічна академія, Полтава*

**Ключові слова:** ішемічна хвороба серця, неалкогольний стеатогепатит, триметазидин.

Поєднана соматична патологія є характерною для сучасного хворого і створює труднощі як у встановленні діагнозу, так і веденні тактики лікування [1, 3—5]. Значною мірою це стосується комплексної терапії при ішемічній хворобі серця (ІХС) із супутніми ураженнями органів травлення як одній з найпоширеніших поліпатій, особливо серед осіб похилого віку [15]. Актуальність питань подальшої оптимізації фармакотерапії цієї категорії хворих зумовлена зростанням кількості хворих похилого віку, що пов'язано з віковими змінами у детоксикаційних системах організму, погіршеною переносністю лікарських препаратів, підвищеним ризиком виникнення побічних ефектів і ускладнень внаслідок лікування. Слід враховувати, що в Україні понад 15% населення страждає від ІХС, яка посідає друге місце за поширеністю серед хвороб системи кровообігу і перше — за смертністю. Спостерігаються тенденції до всезагального постаріння населення, «омолодження» і збільшення випадків хронізації захворювань, зокрема гастроентерологічних, підвищення впливу ушкоджувальних чинників довкілля, що привертає увагу до цієї проблеми не лише як до медичної, а й як соціальної [3, 5, 13, 15].

Відтак велике значення має подальша оптимізація лікування пацієнтів з ІХС та супутніми захворюваннями органів травлення за рахунок розвитку нових підходів до раціоналізації терапії. Її головними принципами можна вважати: 1) призначення кількісного мінімуму фармакологічних засобів; 2) монофармакотерапія з поліфармакодинамікою; 3) узгодженість лікувального комплексу з усіма супутніми захворюваннями [5, 13, 15]. Тобто у разі ІХС з супутніми гастроентерологічними захворюваннями доцільно застосовувати препарат із протективними властивостями, дія якого могла б бути спрямованою на усунення патогенетичних механізмів розвитку як серцево-судинних захворювань, так і хвороб органів системи травлення.

На сьогодні у фармакотерапії хворих на ІХС разом із традиційними гемодинамічними засобами здобув визнання так званий метаболічний/цитопротективний шлях лікування ішемії. Цей підхід дає змогу за рахунок підвищення ефективності утилізації кисню міокардіальною тканиною на клітинному рівні досягти бажаних очікуваних клінічних результатів без зміни (за умови використання лише метаболічної терапії) гемодинамічних показників [5, 10, 14, 16].

Найбільше вивченим, єдиним офіційно введеним до методичних рекомендацій Європейського товариства кардіологів і найширше призначуваним у клінічній практиці метаболічним засобом з антиангінальним ефектом є триметазидин («Предуктал», «Предуктал МК», «Триметазидин», «Кардазин-Здоров'я» тощо) [10, 21, 22]. Головний механізм дії триметазидину — перебудова енергетичного метаболізму клітини за рахунок пригнічення β-окиснення вільних жирних кислот шляхом блокування останнього ферменту циклу — 3-кетואцил коензиму-А-тіолази, що робить окиснення карбогідратів (глюкози) головним джерелом енергії [17, 18—20]. Дослідження інших засобів, здатних позитивно корегувати метаболічний стан клітин/кардіоцитів не дали очікуваних результатів. Так, із позицій доказової медицини вірогідно не доведено впливу глюкозо-інсуліно-калієвої суміші (ГІКС), з якою пов'язують саме зародження метаболічного напрямку (Solid-Pallaris, 1962), оскільки кількість досліджень стосовно її ефективності виявилась недостатньою для остаточного визначення. Саме тому, попри зниження на 66% рівня госпітальної смертності й вірогідне зменшення серцевого індексу на 40% у групі хворих, яким було призначено ГІКС на тлі реперфузійної терапії за результатами проспективного дослідження ECLA (Estudios Cardiológicos Latinoamerica), попри зменшення частоти аритмій, ризику розвитку післяопераційного кардіогенного шоку завдяки введенню ГІКС

перед операцією аортокоронарного шунтування, терапія цією сумішшю не отримала широкого застосування і не введена до переліку препаратів рутинної терапії ІХС/інфаркту міокарда офіційних міжнародних рекомендацій. Недоліками ГКС-терапії є внутрішньовенне введення та короткий курс лікування.

Лишаються доведеними тільки на експериментальному рівні позитивний вплив на метаболічний стан кардіоміоцитів нікотинової кислоти, яка також може зменшувати рівень вільних жирних кислот у клітині, L-карнітину та дихлорацетату, здатних стимулювати окиснення глюкози і позитивно впливати на роботу серця в умовах ішемії. Клінічне застосування препаратів на основі цих субстанцій вивчено недостатньо. Певною мірою подібним до триметазидину за механізмом дії є мідронат, здатний інгібувати біосинтез карнітину і сприяти зниженню транспортування жирних кислот до мітохондрій із включенням механізмів аеробного гліколізу. Науковий інтерес представляє можливість клінічного застосування метилепірідинолу (мексикору), який є сполученням антигіпоксанту сукцинату з антиоксидантом емоксипіном [12, 14]. Однак наявна кількість клінічних досліджень і повна відсутність мультицентрових досліджень не дають змоги дійти остаточного висновку щодо клінічної ефективності та безпечності цих препаратів. Немає даних, що підтверджують вірогідну клінічну ефективність препаратів на основі кокарбоксілази, АТФ, рибоксину при ІХС [14, 15]. За принципами доказової медицини саме засіб на основі триметазидину може бути препаратом вибору для проведення метаболічної корекції у хворих на ІХС.

Отже, проблема «кисневого голодування» клітин актуальна у разі як ішемії міокарда, так і захворюваннях органів травлення. Патологічна активізація вільно-радикальних реакцій є загальним патогенетичним ланцюгом і у разі ішемізованому ураженні, і у разі більшості хвороб шлунково-кишкового тракту. Спільними виявилися порушення енергетичного балансу клітин у зонах ураження (зниження вмісту високоенергетичних фосфатів, накопичення лактату, протонів, виникнення внутрішньоклітинного ацидозу, порушення іонного гомеостазу), активізація апоптозу в уражених ділянках міокарда при ІХС і захворюваннях органів травлення [8, 9].

Відсутність протипоказань для призначення триметазидину є важливим аргументом для його ширшого застосування в осіб похилого віку та в разі супутньої патології [13]. Проведено дослідження, які обґрунтовують доцільність призначення препарату при супутньому цукровому діабеті [2, 11], артеріальній гіпертензії [3, 6], хронічній серцевій недостатності, захворюваннях органів дихання [4, 7].

Оскільки немає даних стосовно доцільності застосування триметазидину при захворюваннях органів травлення, метою нашого дослідження стала оцінка функціонального стану гепатоцитів при ІХС із супутніми захворюваннями органів трав-

лення та визначення впливу триметазидину на показники метаболізму в динаміці лікування.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежено 67 хворих на ІХС: стабільну стенокардію II—III функціональних класів (ФК) у поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом. Пацієнти були віком від 59 до 82 років (середній вік  $(67,4 \pm 6,6)$  року). 62 (92,5%) пацієнти — чоловіки із супутніми захворюваннями органів травлення в стадії стійкої/нестійкої ремісії: 41 (61,2%) — хронічний гастрит, 9 (13,4%) — виразкова хвороба дванадцятипалої кишки, 66 (98,5%) хворих — хронічний холецистит, 59 (88,1%) — хронічний панкреатит. Групу практично здорових становили 18 осіб (17 чоловіків і 1 жінка).

Для оцінення функціонального стану печінки/гепатоцитів вивчали: вміст білірубину, загального білка, протеїнограму, активність аланін(АлАТ)- та аспартат(АсАТ)-амінотрансферази, гаммаглутаміл-транспептидази (ГТТП), тимолову пробу в крові за загальноприйнятими методиками. З метою оцінення стану детоксикаційної функції печінки визначали активність аргінази крові (Храмов В.А., Листопад Г.Г., 1973). Білковосинтетичну функцію печінки вивчали за активністю орнітиндекарбоксілази крові (Храмов В.А., 1997). Вірусну етіологію ураження печінки заперечували за скринінговими показниками. Інтенсивність процесів перекиненого окиснення ліпідів (ПОЛ) оцінювали за концентрацією ТБК-реактивності (Стальня І.Д., Гаришвили Т.Г., 1977), стан антиоксидантної системи (АОС) — за активністю супероксиддисмутази (СОД) крові (Mirsa Н.Р., Fredovich J., 1972). Ультрасонографічне дослідження печінки здійснювали на ехоскопі «EUB-315» компанії «Hitachi» (Японія).

Залежно від призначеної терапії хворих розподілено на групи: I група (32 хворих) — базисна терапія і триметазидин («Кардазин-Здоров'я», ЗТ «Здоров'я», Харків) у дозі 60 мг на добу за три прийоми; II група (35 хворих) — тільки базисна терапія. Базисне лікування хворих включало призначення  $\beta$ -блокатора, нітропрепарату, антиагреганта гіпотензивних засобів у разі потреби, силімаринумітного гепатопротектора в загальноновизначених дозах. Загальний курс лікування становив 6 тиж.

Проведено математично-статистичний аналіз отриманих результатів. Достовірність різниць визначали за допомогою критерію Ст'юдента (t).

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХНЕ ОБГОВОРЕННЯ

Основні біохімічні показники функціонального стану гепатоцитів до і після лікування наведено в табл. 1.

Супутні захворювання органів травлення в обстежених були у стадії стійкої/нестійкої ремісії, що підтверджує відсутність значних відхилень від загальноприйнятих норм біохімічних показників до лікування за винятком субнормальних рівнів білірубінів у крові 26 хворих із хронічними дифузними захворюваннями печінки (див. табл. 1). До лікування у всіх пацієнтів виявлено зниження на



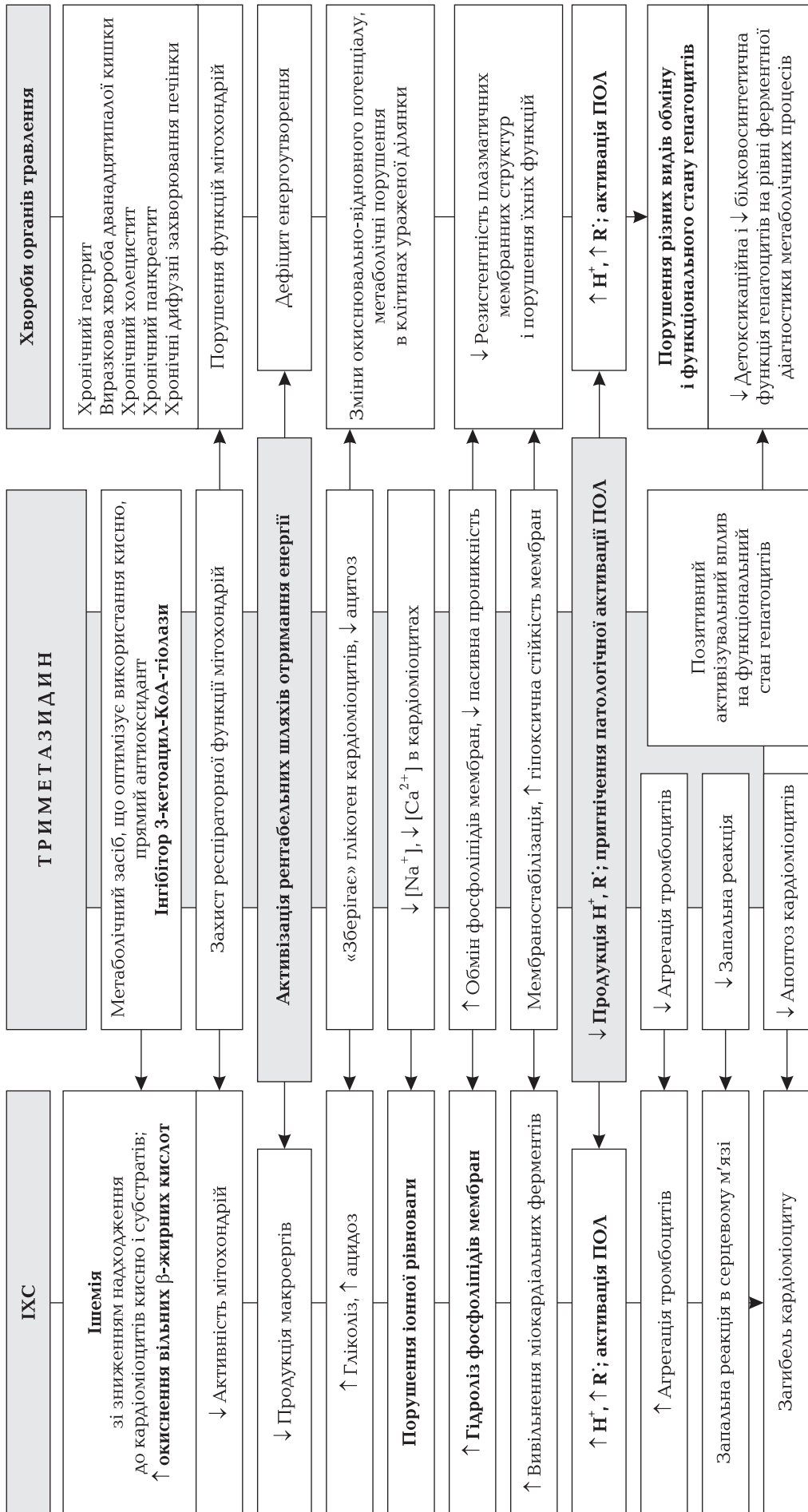


Рисунок. Узагальнені механізми дії триметазидину

Таблиця 3. Показники стану перекисного окиснення ліпідів і активності антиоксидантної системи крові в обстежених (M ± m)

Біохімічний показник	Практично здорові (n = 18)	I група (n = 32)		II група (n = 35)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
ТБК-реактанти, мкмоль/л	0,31 ± 0,02	1,08 ± 0,16*	0,73 ± 0,08**	1,13 ± 0,14*	1,01 ± 0,08
СОД, УО/мл	3,5 ± 0,3	2,05 ± 0,15*	2,91 ± 0,13**	2,12 ± 0,14*	2,33 ± 0,11

Примітка. \* Достовірні відмінності ( $P < 0,05$ ) показників практично здорових осіб та хворих;

\*\* достовірні відмінності ( $P < 0,05$ ) показників до та після лікування.

порт. Зазначене може відтворювати відповідні передумови для синтезу білка і детоксикації як активних енерговитратних процесів.

До лікування в усіх хворих встановлено вірогідні зміни показників протеїнограми, що відображають запальний процес незначної активності. Зменшення відсоткового вмісту  $\gamma$ - та  $\beta$ -глобулінів у хворих I групи, можливо, пов'язано з протизапальною дією триметазидину. Нові дані свідчать про те, що триметазидин зменшує активність нейтрофілів, виразність запальної реакції, знижує рівень білків гострої фази, а саме С-реактивного білка [10—12]. Отримані результати потребують подальшого глибокого вивчення.

Беручи до уваги важливе значення вільно-радикальних реакцій в ішемічному ураженні міокарда і патогенезі виникнення та прогресування захворювань органів травлення в усіх пацієнтів було досліджено стан антиоксидантної активності крові та рівень ПОЛ (табл. 3).

До лікування у хворих обох груп спостерігалось пригнічення активності СОД за патологічного рівня активації ПОЛ. Після лікування у хворих I групи встановлено зменшення вмісту ТБК-реактивних на 44,4% за одночасного збільшення активності СОД крові на 42%. Достовірних змін зазначених показників у хворих II групи не визначено. Зниження рівня патологічно активованого ПОЛ і поліпшення антиоксидантного статусу у хворих I групи внаслідок лікування підтверджує антиок-

сидантні властивості триметазидину і доводить доцільність його призначення при ІХС у поєднанні із захворюваннями органів травлення з метою корекції патогенетичних механізмів розвитку захворювань. Антиоксидантні властивості триметазидину дають змогу застосовувати його у всіх осіб похилого віку, для яких самі по собі характерні активізація окиснювальних процесів і зниження антиоксидантної активності сироватки крові [1]. Узагальнені за результатами власних досліджень і даних літератури механізми дії триметазидину доводять доцільність включення препарату до схем комплексного лікування хворих на ІХС із супутніми захворюваннями органів травлення особливо в пацієнтів похилого віку (рисунок). Результати свідчать про позитивний вплив на функціональний стан гепатоцитів, цитопротективну і антиоксидантну дії препарату при ІХС із захворюваннями органів травлення.

### ВИСНОВОК

Таким чином, позитивні терапевтичні ефекти триметазидину не зводяться лише до нормалізації кисневого обміну в міокарді, а є поліфармакодинамічними.

Можливий і адитивний ефект у разі поєднання триметазидину з гепатопротекторними засобами, що також може сприяти підвищенню ефективності лікування хворих з поєднаною патологією.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Амосова Е.Н. Актуальные вопросы лечения больных ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом // Укр. мед. часопис.— 2001.— № 3.— С. 12—19.
2. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Лечение сахарного диабета и его осложнений.— М.: Медицина, 2005.— 512 с.
3. Голиков А.П., Лукьянов М.М., Полумисков В.Ю. Новые возможности лечения и профилактики гипертонических кризов у больных с сочетанием гипертонической болезни и ишемической болезнью сердца // Кардиоваскулярная терапия и профилактика.— 2005.— № 3, Ч. 1.— С. 10—16.
4. Дворецкий Л.И. Хронические обструктивные заболевания легких: место медикаментозной терапии // В мире лекарств.— 2000.— № 1.— С. 25—27.

5. Карпов Ю.А. Лечение стенокардии: поиск оптимального решения // Рус. мед. журн.— 2003.— Т. II, № 19.— С. 56.
6. Кобалава Ж.Д. Место комбинированной антигипертензивной терапии в современном лечении артериальной гипертензии // Клин. фармакол. и терап.— 2001.— № 10.— С. 1—5.
7. Козлова Л.И. Хронические обструктивные заболевания легких и ишемическая болезнь сердца: некоторые аспекты функциональной диагностики // Пульмонология.— 2001.— № 2.— С. 9—12.
8. Ланкин В.З., Тихадзе А.К., Жарова Е.А., Беленков Ю.Н. Исследование антиоксидантных свойств цитопротекторного препарата триметазидин // Кардиология.— 2001.— № 3.— С. 21—28.
9. Невойт Г.В. Влияние триметазидину («Кардазину-Здоров'я») на функциональный статус гепатоцитів у хворих на ішемічну хворобу серця з супутніми захворюваннями

органів травлення: Матер. всеукр. наук.-практ. конф. «Внесок молодих вчених в розвиток медичної науки і практики».— Харків, 2006.— С. 74.

10. *Нептяженко В.З., Мальчевська Т.Й.* Предукал MR як необхідний компонент сучасної терапії ІХС // Здоров'я України.— 2005.— № 23—24.— С. 28—29.

11. *Панченко Е.П.* Новые подходы к медикаментозной терапии стенокардии у больных сахарным диабетом // Рус. мед. журн.— 2000.— Т. 8, № 17.— С. 683—687.

12. *Пархоменко А.Н.* Жизнеспособный миокард и кардиоцитопротекция: возможности метаболической терапии при острой и хронической формах ишемической болезни сердца // Укр. мед. часопис.— 2001.— № 3.— С. 5—11.

13. *Сыркин А.А., Лепахин В.К., Фителев С.Б.* Триметазидин при стабильной стенокардии напряжения у больных старше 65 лет // Кардиология.— 2002.— № 6.— С. 24—30.

14. *Шахнович Р.М.* Оптимизация энергетического метаболизма у больных ишемической болезнью сердца // Рус. мед. журн.— 2001.— Т. 9, № 15.— С. 86—88.

15. *Шумаков В.А.* Пути повышения эффективности лечения ИБС у пациентов пожилого возраста // Здоров'я України.— 2006.— № 3.— С. 31.

16. *Goncalves L.M.* Left ventricular dysfunction and cytoprotection // Rev. Port. Cardiol.— 2000.— Vol. 19.— P. 21—24.

17. *Grynberg A.* Role des lipids membranaires dans la cytoprotection myocardique // Arch. Mai. Coeuer. Vaiss.— 2000.— Vol. 93.— P. 175—182.

18. *Kantor P.F., Lucien A., Kozak R., Lopaschuk CD.* The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial Long-Chain 3-Ketoacyl-Coenzyme A Thiolase // Circ. Rec.— 2000.— Vol. 86.— P. 580—588.

19. *Lopaschuk G.D.* Optimizing cardiac energy metabolism how can fatty acid and carbohydrate metabolism be manipulated // Coron. Artery Dis.— 2001.— Vol. 12.— P. 8—11.

20. *Setex E., Grynberg A. et al.* Trimetazidine increases phospholipid turnover in ventricular myocyte // Molecular and cellular biochemistry.— 1997.— Vol. 157.— P. 62—153.

21. Task force of the European Society of Cardiology. Management of stable angina // Eur. Heart. J.— 1997.— Vol. 18.— P. 394—413.

22. *Witte K., Thackray S., Clark A. et al.* Clinical trials update: IMPROVEMENT-HF, COPERNICUS, MUSTIC, ASPECT-II, APRICOT and HEART // Eur. J. Heart Failure.— 2000.— Vol. 2.— P. 455—460.

## РОЛЬ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В ОПТИМИЗАЦИИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С СОПУТСТВУЮЩИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

**И.Н. Скрыпник, А.В. Невойт**

В статье представлен обзор литературы и результаты исследования влияния метаболического триметазидина на функциональное состояние гепатоцитов в динамике лечения больных ишемической болезнью сердца с сопутствующими заболеваниями органов пищеварения. Сделан вывод, что триметазидин — эффективный препарат для лечения данной категории больных.

## THE ROLE OF METABOLIC THERAPY IN OPTIMIZATION OF TREATMENT OF PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE ACCOMPANYING WITH DIGESTIVE DISEASES

**I.N. Skrypnyk, A.V. Nevojt**

In article the review of the literature and results of investigation on influence of the metabolic preparation Trimetazidine on the functional condition of hepatocytes in dynamic of treatment of ischemic heart disease patients with accompanying diseases of bodies of digestion are submitted. It is concluded that Trimetazidine is effectiveness medication for the treatment of this group patients.