

ПЕРЕВАГИ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ ІЗ ВИКОРИСТАННЯМ ТРИМЕТАЗИДИНУ ПРИ ІШЕМІЧНІЙ ХВОРОБІ СЕРЦЯ

С.В. Коновалов, В.К. Серкова

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, триметазидин, структурно-функціональний стан серця, перекисне окиснення ліпідів.

ІХС — є головною причиною захворюваності та смертності від хвороб системи кровообігу в промислово розвинутих країнах. Поряд з гіпертонічною хворобою вона спричинює майже 53% смертей від судинних катастроф [4, 5].

ІХС — це ураження серця, яке виникає внаслідок дисбалансу між кровопостачанням та енергетичними потребами міокарда. Традиційно для лікування ішемічної хвороби серця використовують антиангінальні засоби: нітрати, β -блокатори, антагоністи кальцію, блокатори ангіотензинконвертуючого фермента або рецептора ангіотензину, інгібітори вазопептидаз. Ці препарати відносно ефективно підтримують гемодинамічні параметри серця (частоту та силу серцевих скорочень, коронарний кровоплив, навантаження на серце та ін.), однак не здатні оптимізувати використання кисню для утворення енергії в міокарді [17]. Традиційна медикаментозна антиангінальна терапія ефективна не завжди, що підтверджено багатьма багаточисельними дослідженнями [1—14, 22, 23]. Крім цього, використання цих засобів значною мірою обмежене протипоказаннями та нагромадженням небажаних ефектів [20]. Усе це разом засвідчує актуальність пошуку нових підходів до фармакотерапії ІХС. Новим кроком у лікуванні стабільної стенокардії стала цитопротективна терапія, яка спрямована на оптимізацію метаболізму в кардіоміоцитах, ушкоджених унаслідок ішемії міокарда. Кардіопротективний вплив досягається завдяки забезпеченню міокарда достатньою кількістю енергії, що дає змогу зберегти нормальне скорочення серця.

Триметазидин («Предуктал») — складна похідна піперазину — дигідрохлорид-1-(2,3,4-триметоксибензил) піперазин, синтезоване в лабораторіях фірми «Servier» (Франція) у 1961 р. Триметазидин сприяє перемикаючому метаболізму в кардіоміоцитах при ішемії-реперфузії від енергетично невідповідного окиснення жирних кислот до значно сприятливішого — окиснення глюкози. Препарат пригні-

чує β -окиснення жирних кислот у мітохондріях та підвищує окиснення глюкози. Відповідає за цей біохімічний процес селективне пригнічення «довголанцюгової» 3-кетואцил-коензим-А-тіолази, останнього фермента в β -окисненні жирних кислот, переводячи енергетичний субстратний метаболізм з жирнокислотного на глюкозний [15, 18, 19].

У більшості випадків за ішемією йде реперфузія, якщо не утворюється стійка оклюзія з переходом у інфаркт міокарда. В експериментах доведено здатність реперфузії зумовлювати, за рахунок перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), зворотне ушкодження кардіоміоцитів — «апоптоз» міокарда [1, 10].

Таким чином, протиішемічна дія триметазидину реалізується на рівні кардіоміоцита за рахунок змін метаболізму, що підвищує ефективність використання кисню клітиною в умовах зниження кровопостачання, і таким чином дає змогу зберегти функцію кардіоміоцита.

Мета роботи — вивчення механізму корекції дисфункції міокарда та ліпопероксидації у хворих зі стабільною стенокардією шляхом призначення поряд із традиційною терапією цитопротектора — триметазидину.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежено 74 хворих на ІХС — стабільну стенокардію напруги II—III функціонального класу, віком від 45 до 77 років. Середній вік хворих становив $(58,8 \pm 1,83)$ року. Залежно від лікування хворих розділено на дві групи. До 1-ї групи (19 осіб) увійшли хворі на ІХС, які раніше не приймали β -блокаторів, а лікувалися тільки нітратами пролонгованої дії. До комплексу терапії цих хворих було додано β -адреноблокатор (атенолол) по 50—100 мг на добу. Другу групу (55 осіб) склали хворі, яким раніше проводили антиангінальну терапію. Їм призначали триметазидин («Предуктал») по 60 мг на добу. Групи були порівнювані за віком та тяжкістю перебігу хвороби. В дослідження не включали хворих із гострими формами ІХС та гострим

порушенням мозкового кровообігу, давністю ІМ до 6 міс, наявністю СН більше як ІА стадії, блокадами серця, наявністю додаткових шляхів проведення, синдромом слабкості синусового вузла, хронічними обструктивними процесами в органах дихання, метаболічними розладами та поганою візуалізацією структур серця за даними ЕхоКС. У жодного хворого не було артеріальної гіпертензії, а також протипоказань до призначення β -адреноблокаторів.

Усім хворим до та після лікування проводили ЕКГ та ехокардіографію. ЕКГ виконували на тлі синусового ритму після відміни медикаментів. За 48 год до дослідження поступово відміняли β -адреноблокатори, пролонговані нітрати, за 12 год — нітрати короткої дії. На тлі синусового ритму записували ЕКГ в 12 загальноприйнятих відведеннях на 12-канальному електрокардіографі зі швидкістю запису 50 мм/с. Визначали тривалість інтервалу QT і його просторову дисперсію (QTd). Початковою точкою комплексу QRS вважали місце переходу ізоелектричної лінії сегмента PQ(R) в зубець Q(R), а кінцевою — місце переходу зубця T в ізоелектричну лінію TP або точку перетину ізоелектричної лінії TP з дотичною, проведеною по максимальному нахилу нисхідного коліна зубця T, або точку максимального заглиблення на кривій між зубцями T та U (за наявності зубця U) [21]. Інтервали QT та RR вимірювали мануально не менше, як у 3 послідовних кардіоциклах, у 3 «квазіортогональних» відведеннях — I, aVF, V₂. Розраховували середні значення. З аналізу вилучали відведення з нечіткою диференціацією зубця T (не більше 3 відведень у 1 хворого) [6—8]. Аналогічно визначали дисперсію фактичного (QTd) та коригованого за ЧСС інтервалу QT (QTcd). Останній розраховували за формулою Базетта: $QTc = QT / RR$. Ехокардіографію проводили за стандартною методикою з використанням апарата SIM 7000 «Challenge» датчиком 3,0 мГц за рекомендаціями Американського ехокардіографічного товариства (ASE) [16]. Досліджували кінцеводіастолічний (КДР) та кінцевосистолічний (КСР) розміри ЛШ, товщину задньої стінки ЛШ в діастолу (ТЗСЛШ) та міжшлуночкової перетинки (ТМШП) в діастолу. Обчислювали індекс кінцевосистолічного (ІКСО) та кінцеводіастолічного (ІКДО) об'єму, індекс маси міокарда (ІММЛШ) за формулою L. Teichholz, відносну товщину міокарда (ВТМ), фракцію викиду (ФВ) ЛШ, фракційне скорочення (ФС), ударний (У) та серцевий (СІ) індекси. Визначали передньо-

задній розмір лівого передсердя (ЛП) як додатковий показник стану діастолу.

Показники ліпідного спектра сироватки крові вивчали за уніфікованими методами на селективному біохімічному аналізаторі «Kone Specifik Surta» (Фінляндія) з використанням набору реактивів «Kone» (Фінляндія).

Активність процесів ліпопероксидації визначали за рівнем аскорбатозалежного перекисного окиснення ліпідів (АЗПОЛ), дієнових коньюгатів (ДК), малонового діальдегіду (МДА) [11] у сироватці крові. Для уточнення співвідношення активності пероксидації та забезпечення організму ліпідними антиоксидантами вимірювали рівень перекисного гемолізу (перекисної резистентності еритроцитів) за методом О.І. Воскресенського [2].

Обстеження проводили під час госпіталізації хворого та через 1,5 міс лікування.

Статистичну обробку матеріалів проводили з використанням стандартних пакетів Excel 97 та Statistica 5.0. Достовірність різниці показників між групами оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХНЕ ОБГОВОРЕННЯ

На тлі лікування у хворих обох груп зменшилася частота нападів стенокардії (табл. 1): у 1-й групі — з $(2,6 \pm 0,25)$ до $(1,6 \pm 0,2)$ випадка на добу ($P < 0,001$), в 2-й групі — з $(3,8 \pm 0,2)$ до $(1,4 \pm 0,11)$ ($P < 0,001$). Потреба у нітрогліцерині також скоротилася: у 1-й групі — з $(3,6 \pm 0,29)$ до $(2,2 \pm 0,24)$ пігулки на добу, у 2-й — з $(5,2 \pm 0,4)$ до $(1,9 \pm 0,18)$.

У разі застосування триметазидину в комплексному лікуванні хворих на ІХС зауважено його позитивний вплив на клінічні вияви стенокардії. На 12,5% зменшилася кількість нападів, на 13,6% — добова потреба в нітрогліцерині порівняно з контролем. У хворих, які одержували триметазидин, значно поліпшився настрій, підвищився тонус, працездатність, значно поліпшилась якість життя пацієнтів.

Тривалість інтервалу QT та його просторова дисперсія достовірно зменшилися після лікування триметазидином. Середні величини відповідно становили: QTc — $(395,4 \pm 3,6)$ мс^{1/2} ($P < 0,001$) та $dQTc$ — $(29,2 \pm 0,1)$ мс^{1/2} ($P < 0,001$). В контрольній групі помічено тенденцію до зниження дисперсії інтервалу QT (табл. 2).

У хворих, які приймали триметазидин, тривалість інтервалу QTc та його дисперсія достовірно зменшилися порівняно з групою контролю: QTc —

Таблиця 1. Вплив лікування на клінічні вияви стенокардії

Показник	Контрольна група (n = 19)	Триметазидин (n = 55)	Δ , %
Кількість нападів стенокардії на добу	$1,6 \pm 0,21$	$1,4 \pm 0,11$	-12,5
Добова потреба в нітрогліцерині, таблетки	$2,2 \pm 0,24$	$1,9 \pm 0,18$	-13,6

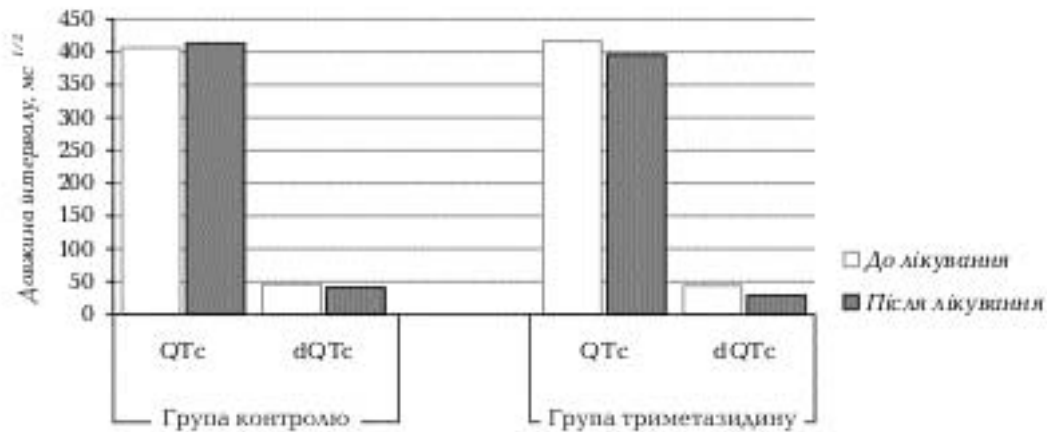


Рисунок. Тривалість інтервалу QTc і dQTc у хворих до та після лікування

з $(413,3 \pm 5,5)$ до $(395,4 \pm 3,6)$ $\text{мс}^{1/2}$ ($\Delta = 4,3\%$; $P < 0,01$) та QTcd — з $(41,0 \pm 1,3)$ до $(29,2 \pm 0,1)$ $\text{мс}^{1/2}$ ($\Delta = 28,8\%$, $P < 0,001$). Дисперсія інтервалу QT свідчить про стан реполяризації ЛШ. Варіабельність дисперсії інтервалу QT меншою мірою відображує електричну гетерогенність серцевого м'яза. Оскільки дисперсію QT, більшу за 40 мс, розцінюють як стан з великою імовірністю розвитку шлуночкових аритмій IV класу за Лауном, то така дія триметазидина дуже важлива.

Під час порівняння морфофункціональних параметрів міокарда у хворих, які приймали триметазидин, та з групи контролю виявлено достовірне ($P < 0,01$) збільшення УІ — $(39,8 \pm 1,19)$ та $(31,1 \pm 2,76)$ мл/м^2 ($\Delta = 28\%$). Встановлено достовірну різницю ($P < 0,001$) ВТМ: у групі хворих, котрі приймали триметазидин, ВТМ була не такою вираженою і становила відповідно $(0,47 \pm 0,01)$ та $(0,59 \pm 0,03)$ у. о. у групі контролю ($\Delta = 20,3\%$). Отже, загалом у хворих, яким до стандартної схеми лікування додавали триметазидин, незначно зменшилася товщина задньої стінки лівого шлуночка — відповідно $(12,0 \pm 0,25)$ та $(12,6 \pm 0,34)$ мм ($\Delta = 4,7\%$)

і дилатація порожнини ЛШ. Зміни СІ були недостовірні.

Як у першій, так і в другій групі зауважено позитивний вплив на динаміку процесів ліпопероксидації, який виявився достовірним зниженням вмісту первинних і вторинних продуктів ПОЛ та показника ПГЕ, що, можливо, в 1-й групі частково зумовлено впливом β -адреноблокатора на процеси ліпопероксидації [3, 9]. Однак у групі, де хворі отримували триметазидин, зміни ПОЛ були помітнішими (табл. 3).

Як засвідчив аналіз, у хворих на ІХС, яким до традиційної терапії призначали триметазидин, порівняно з контрольною групою помічено достовірне ($P < 0,001$) зниження вмісту ацилгідроперексидів (АГП) на 25,4%, ДК сироватки — на 26,3% та МДА — на 17,6%. Інтенсивність перекисного гемолізу в хворих на ІХС, які отримували комплексну терапію, була на 13,5% знижена порівняно з такою у пацієнтів на ІХС, котрі традиційно лікувалися. Зниження інтенсивності перекисного гемолізу в осіб, що вживали триметазидин, засвідчує підвищення антиоксидантного забезпечення організму та характеризує три-

Таблиця 2. Аналіз тривалості інтервалу QT та його просторова дисперсія у хворих на ІХС контрольної та групи, де приймали триметазидин

Показник	Контрольна група (n = 19)			Триметазидин (n = 55)			$\Delta_3, \%$
	До лікування	Після лікування	$\Delta_1, \%$	До лікування	Після лікування	$\Delta_2, \%$	
QT, мс	350,5 ± 5,9	372,1 ± 5,6 [#]	6,2	369,4 ± 4,6	364,3 ± 4,1	-1,4	-2,1
QTc, мс ^{1/2}	406,4 ± 4,8	413,3 ± 5,5	1,7	416,4 ± 4,1	395,4 ± 3,6 ^{#*}	-5,0	-4,3
QTd, мс	40 ± 2,5	36,8 ± 1,1	-8	39,0 ± 1,4	26,8 ± 0,9 ^{#**}	-31,3	-27,2
QTcd, мс ^{1/2}	46,3 ± 2,8	41,0 ± 1,3 ^{#*}	-11,4	44,0 ± 1,5	29,2 ± 1,0 ^{#**}	-33,6	-28,8

Примітки. Достовірна різниця до та після лікування: [#] $P < 0,001$, ^{**} — $P < 0,05$.

Достовірна різниця між 1-ю та 2-ю групами після лікування: ^{*} $P < 0,01$; ^{**} — $P < 0,001$.

Δ_3 — Різниця результатів, отриманих після лікування, між 1-ю та 2-ю групами обстежених.

Таблиця 3. Рівень первинних та вторинних продуктів ПОЛ та ПГЕ у хворих на ІХС, які отримували комбіновану терапію з триметазидином, та в осіб контрольної групи

Показник	Контрольна група (n = 19)			Триметазидин (n = 55)			Δ_3 , %
	До лікування	Після лікування	Δ_1 , %	До лікування	Після лікування	Δ_2 , %	
АЛП сироватки, мг/л	9415,6 ± 383,74	7872,3 ± 370,47	-16,4	7041,1 ± 181,05	7094,7 ± 749,69	0,7	-9,9
АГП, од. екстенції / мл сироватки	15,2 ± 0,18	13,0 ± 0,22 [#]	-14,5	11,6 ± 0,29	9,7 ± 0,24 ^{#*}	-16,4	-25,4
ДК сироватки	4,2 ± 0,12	3,8 ± 0,09 [#]	-9,5	3,4 ± 0,09	2,8 ± 0,08 ^{#*}	-17,6	-26,3
МДА, ммоль/л	5,5 ± 0,45	3,4 ± 0,34 [#]	-38,2	3,2 ± 0,09	2,8 ± 0,08 ^{#*}	-12,5	-17,6
АЗПОЛ, ммоль/л	8,8 ± 0,24	7,8 ± 0,23 [#]	-11,4	9,1 ± 0,2	7,8 ± 0,17 [#]	-14,3	0
ПГЕ, %	8,5 ± 0,72	5,2 ± 0,4 [#]	-38,8	6,5 ± 0,27	4,5 ± 0,2 [#]	-30,8	-13,5

Примітки. [#] Достовірна різниця до та після лікування, $P < 0,001$.

^{*} Достовірна різниця між 1-ю та 2-ю групами після лікування, $P < 0,001$.

Δ_3 — Різниця результатів, отриманих після лікування, між 1-ю та 2-ю групами обстежених.

метазидин як препарат з яскраво вираженими цитопротективними властивостями.

ВИСНОВКИ

1. Триметазидин у комплексі з іншими препаратами при ІХС дає антиішемічний ефект. Під його впливом зменшуються частота нападів стенокардії на 12,5% та добова потреба в нітрогліцерині — на 13,6%.

2. У хворих, які приймали триметазидин, тривалість інтервалу QTc та його дисперсія достовірно

зменшилися порівняно з традиційною терапією, що свідчить про зниження електричної гетерогенності міокарда.

3. У хворих, які приймали триметазидин, достовірно збільшилася УІ та зменшилися ВТМ і дилатація порожнини ЛШ.

4. Триметазидин сприяє зниженню активності ПОЛ та дисбалансу із прооксидантною й антиоксидантною системами, що характеризується зменшенням АГП, ДКон та МДА.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Амосова Е.Н. Метаболическая терапия повреждения миокарда, обусловленного ишемией: новый подход к лечению ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности // Укр. кардіол. журн.— 2000.— № 4.— С. 85—92.

2. Воскресенский О.Н. Методы диагностики метаболических нарушений при атеросклерозе и дифференцированное применение противосклеротических средств.— Полтава, 1982.— 26 с.

3. Жебель В.М., Токарь А.В., Серкова В.К. Состояние оксидантной и антиоксидантной систем у больных стабильной стенокардией перенесших мелко- и крупноочаговый инфаркт миокарда // Лікарська справа.— 1999.— № 4.— С. 36—40.

4. Коваленко В.М. Стан і напрямки розвитку кардіології в Україні // Матеріали VI Конгресу кардіологів України.— К.: Моріон, 2000.— 264 с.

5. Нетяженко В.З. Особенности сердечно-сосудистых заболеваний в современных условиях и методы их лечения // Медицина Украины.— 1995.— № 1.— С. 19—22.

6. Никитин Ю.П., Кузнецов А.А. Дисперсия интервала QT (обзор) // Кардиология.— 1998.— № 5.— С. 58—63.

7. Никитин Ю.П., Кузнецов А.А., Малыгина С.И., Сиимонова Г.И. Прогностическое значение длительности и вариабельности интервалов Q—T и RR в общей популяции Новосибирска // Кардиология.— 2002.— № 2.— С. 76—83.

8. Пархоменко А.Н., Шумаков А.В., Иркин О.И. Интервал QT: значение его дисперсии в качестве маркера аритмогенеза // Кардиология.— 2001.— № 4.— С. 83—86.

9. Серкова В.К., Жебель В.М., Филенко Л.В. Липиды крови, липопероксидация и влияние на них антиангинальных препаратов у больных ИБС // Экспер. и клин. фармакол.— 1998.— Т. 61, № 2.— С. 75—78.

10. Терещенко С.Н., Акимова О.С., Демидова И.В. Цитопротектор триметазидин в комплексной терапии тяжелой постинфарктной хронической сердечной недостаточности // Кардиология.— 1999.— № 9.— С. 48—51.

11. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / Современные методы в биохимии.— М.: Медицина, 1977.— С. 66—68.

12. FEMINA study group of the Working Group on Cardiovascular Research. The Netherlands Addition of felodipine to metoprolol vs replacement of metoprolol by felodipine in patients with angina pectoris adequate beta-blockade // *Eur. Heart J.*— 1997.— N 18.— P. 1755—1764.
13. Fox K., Mulcahy D., Findlay I. on behalf of the TIBET Study Group. The Total Ischaemic Burden European Trials (TIBET). Effects of atenolol, nifedipine SR and their combination on the exercise test and total ischaemic burden in 608 patients with stable angina // *Eur. Heart J.*— 1996.— N 17.— P. 96—103.
14. Jackson G. Stable angina: maximal medical therapy is not same as optimal medical therapy // *Int. J. Clin. Pract.*— 2000.— Vol. 54.— P. 351.
15. Kantor P., Lucien A., Kozak R., Lopaschuk G. The anti-anginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase // *Circulat. Res.*— 2000.— Vol. 86.— P. 580—588.
16. Levy D., Savage D., Harrison R.I. et al. Echocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy (The Framingham Heart Study) // *Am. J. Cardiol.*— 1987.— Vol. 59.— P. 956—960.
17. Lewandowski E.D. Metabolic mechanisms associated with anginal therapy // *Circ. Res.*— 2000.— N 86.— P. 487—489.
18. Lopaschuk G.D. Optimizing cardiac energy metabolism: how can fatty acid and carbohydrate metabolism be manipulated // *Coron. Artery Dis.*— 2001, Feb 12, Suppl 1.— S. 6—11.
19. Lopaschuk G.D. Treating ischemic heart disease by pharmacologically improving cardiac energy metabolism // *Presse Med.*— 1998.— Vol. 27, N 39.— P. 2100—2104.
20. Macor J.E., Kowala M.C. Advances in the understanding and treatment of congestive heart failure // *Annual Reports in Medicinal Chemistry, Acad. Press.*— 2000.— N 35.— P. 63—72.
21. Murray A., McLaughlin N.B., Bourke J.P. et al. Errors in manual measurement of QT intervals // *Br. Heart J.*— 1994.— Vol. 71.— P. 386—390.
22. Pehrsson S., Ringqvist I., Ekdahl S. Monotherapy with amlodipine or atenolol versus their combination in stable angina pectoris // *Clin. Cardiol.*— 2000.— Vol. 23.— P. 763—770.
23. Savonitto S., Ardissio D., Egstrup K. Combination therapy with metoprolol and nifedipine versus monotherapy in patients with stable angina pectoris. Results of the International Multicenter Angina Exercise (IMAGE) Study // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 1996.— Vol. 27.— P. 311—316.

ПРЕИМУЩЕСТВА КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТРИМЕТАЗИДИНА ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

С.В. Коновалов, В.К. Серкова

Обследовано 74 больных ИБС — стабильной стенокардией напряжения II—III функционального класса. В зависимости от лечения они были разделены на две группы. Первая состояла из 19 пациентов, которые наряду с нитратами пролонгированного действия принимали β -адреноблокатор (атенолол). В состав второй входили 55 больных, в комплекс лечения которых был добавлен триметазидин по 60 мг в сутки. Обследование проводили при поступлении больного в стационар и спустя 1,5 мес лечения. Результаты исследования позволяют утверждать, что использование триметазидина в комплексной терапии больных ИБС дает выраженный антиишемический эффект, уменьшает продолжительность интервала QT и его дисперсию, положительно влияет на ударный индекс и показатели гипертрофии левого желудочка, а также на показатели перекисного окисления липидов по сравнению с традиционной терапией. Кардиопротективный эффект триметазидина в определенной степени обусловлен его антиоксидантными свойствами.

ADVANTAGES OF COMPLEX THERAPY WITH THE USE OF TRIMETAZIDIN IN TREATMENT OF PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE

S.V. Konovalov, V.K. Sierkova

74 patients with CHD-stable angina of effort of the II-III functional class were examined. According to their treatment they were divided into two groups. The first group consisted of 19 subjects, who used both nitrates of prolonged action and beta-adrenoceptor blocker (atenolol). The second group consisted of 55 patients - trimetazidin in the dose of 60 mg was added to their complex treatment. The examination was carried out on admission and in 1,5 month of treatment. The results of the conducted experiment confirm that the use of trimetazidin in complex therapy of patients with CHD has a favorable anti-ischemic effect, reduces the duration and the dispersion of the QT interval, and positively influences the stroke index and the data of lipid peroxidation. Cardioprotective effect of trimetazidin depended on its antioxidative properties.