

УДК 616.127-005.4:615.22

Ефективність триметазидину та його вплив на метаболічні процеси в пацієнтів з ішемічною хворобою серця

Н.М. Шуба, С.П. Кир'яченко, Т.Д. Воронова, О.С. Залуцька, Г.І. Метеньканич

*Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, Київ***КЛЮЧОВІ СЛОВА:** *триметазидин, ішемічна хвороба серця, апоптоз, перекисне окиснення ліпідів, С-реактивний білок*

Стабільна ішемічна хвороба серця (ІХС) характеризується розвитком епізодів ішемії, які обумовлені дисбалансом між потребами та кровопостачанням міокарда. Як правило, такі епізоди провокуються фізичними або емоційними навантаженнями чи іншими стресовими ситуаціями, проте можуть з'являтися спонтанно. Класичним виявом ішемії міокарда є напади стенокардії. В деяких випадках захворювання певний час може мати безсимптомний перебіг і дебютувати гострим коронарним синдромом. ІХС може мати тривалий доклінічний період на тлі підтвердженого атеросклерозу вінцевих артерій. Стенокардію спокою, спричинену спазмом вінцевих судин, розглядають як одну із форм ІХС [2].

Фармакотерапія пацієнтів зі стабільною ІХС передбачає зменшення клінічної симптоматики та запобігання розвитку серцево-судинних ускладнень. Оптимальною медикаментозною терапією стабільної ІХС вважають призначення як мінімум одного антиангінального/антиішемічного засобу для зменшення клінічних виявів захворювання (стенокардії) в поєднанні з препаратами, які поліпшують прогноз пацієнта (ацетилсаліцилова кислота і статини), а також інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту за показаннями.

Незважаючи на певні успіхи в профілактиці та лікуванні ІХС, це захворювання все ще залишається одною з основних причин втрати пра-

цездатності та смертності населення економічно розвинених країн світу [9]. З огляду на це важливим залишається пошук ефективних способів захисту міокарда від ішемічного пошкодження.

За даними сучасних рекомендацій Європейського товариства кардіологів, Американського товариства кардіологів та Асоціації кардіологів України щодо лікування ІХС, препарати, дія яких спрямована на стабілізацію метаболізму міокарда, повинні бути обов'язковим компонентом терапії ІХС.

Одним із найбільш ефективних препаратів метаболічної дії, достовірний кардіопротекторний ефект якого підтверджено в міжнародних багатоцентрових дослідженнях, є оригінальний триметазидин. На сьогодні триметазидин добре вивчений і широко використовується в клінічній практиці. В одному з метааналізів 12 клінічних досліджень із оригінальним триметазидином показано значне зменшення частоти ангінальних нападів у пацієнтів зі стабільною стенокардією [3, 7].

Мета роботи – вивчити ефективність триметазидину та його вплив на метаболічні процеси у хворих з ішемічною хворобою серця.

Матеріал і методи

Пілотне дослідження проведено на базі терапевтичного відділення клінічної міської лікарні № 7 м. Києва. Проаналізовано дані 10 хворих

(6 жінок та 4 чоловіків) віком 49–80 років з верифікованим діагнозом ІХС: стабільна стенокардія I–III функціонального класу (ФК) за NYHA.

Критерії вилучення з дослідження: гіперчутливість до діючих речовин досліджуваних препаратів або до будь-яких допоміжних речовин; хронічна хвороба нирок II стадії і більше (кліренс креатиніну менше 30 мл/хв); ожиріння (індекс маси тіла понад 30 кг/м²); інфаркт міокарда та його ускладнення; гостре порушення мозкового кровообігу; наявність злоякісних новоутворень; хвороба Паркінсона, симптоми паркінсонізму, тремор, синдром неспокійних ніг та інші рухові розлади; відмова від участі в дослідженні; участь у будь-якому іншому клінічному дослідженні; хронічне обструктивне захворювання легень; природжені та набуті вади серця.

Усім пацієнтам, залученим у дослідження, до початку лікування та через 1 міс терапії триметазидином проводили збір сімейного та індивідуального анамнезу, об'єктивне обстеження, анкетування. Біохімічний аналіз крові виконували за допомогою автоматичного біохімічного аналізатора Labline-100 (WestMedika, Австрія).

Концентрацію тригліцеридів визначали з використанням набору готових реагентів (BioSystems, Іспанія), концентрацію загального холестерину (ЗХС) – Cholesterol liquicolor (Human, Німеччина), холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) – HDL Cholesterol liquicolor (Human, Німеччина). Вміст натрію у плазмі крові, досліджували за допомогою ферментативного колориметричного методу з використанням набору готових реагентів (Human, Німеччина), вміст хлоридів у сироватці крові заліза, фосфору – за допомогою наборів готових реагентів (Human, Німеччина), калію у крові – за допомогою ферментного УФ-методу з використанням набору готових реагентів (Human, Німеччина). Рівень С-реактивного білка (С-РБ) визначали турбідиметричним методом із застосуванням набору готових реагентів (BioSystems, Іспанія). Вміст ферментів аланінамінотрансферази (АЛТ) та аспартатамінотрансферази (АСТ) вимірювали з використанням набору готових реагентів (BioSystems, Іспанія), концентрацію білка – Liquick Cor-Total Protein (Cormay, Польща).

Дослідження загального антиоксидантного статусу виконували з використанням набору готових реагентів (Randox, Великобританія). В основі методу оцінки рівня малонового діальде-

гіду (МДА) лежать реакції із 2-тіобарбітуровою кислотою вторинних продуктів перекисного окиснення ліпідів, у результаті яких утворюється речовина із максимумом поглинання оптичного випромінювання при 532 нм.

Індекс індукції апоптозу мононуклеарних клітин визначали у два етапи: перший – дослідження рівня спонтанного апоптозу, другий – дослідження рівня індукованого апоптозу. Дослідження спонтанного апоптозу дає змогу оцінити вихідний стан організму. Таким чином, це дає змогу виявити внутрішні порушення, які не виявляються звичайними методами, а саме визначити ступінь виснаження або функціонального резерву клітин організму. Індекс індукції апоптозу розраховували як відношення відсотка спонтанного апоптозу до відсотка індукованого.

У лікуванні пацієнтів застосовували оригінальний триметазидин (Предуктал MR, Серв'є Індастрі, Франція) у дозі 35 мг двічі на добу протягом 1 місяця.

Статистичне опрацювання даних виконували із застосуванням програм Microsoft Excel 2007, SPSS Statistics 20 (IBM, США).

Результати та їх обговорення

Кількість нападів стенокардії оцінювали за допомогою адаптованих опитувальників, які пацієнти заповнювали до та після курсу лікування. Аналіз результатів анкетування показав значне зниження кількості нападів стенокардії та їх тривалості порівняно з даними до прийому препарату. До початку лікування середня кількість нападів стенокардії становила 7,4 на місяць (від 3 до 15 на місяць) із середньою тривалістю до 6 хв. Через 1 міс після прийому триметазидину середня кількість нападів стенокардії зменшилася в 2,39 рази і становила в середньому 3 напади на місяць, із середньою тривалістю нападу 2,5 хв (у однієї пацієнтки під час прийому триметазидину не спостерігали жодного нападу стенокардії за місяць).

При лікуванні триметазидином відзначено зниження концентрації МДА ($P=0,012$) та нормалізацію загального антиоксидантного статусу ($P=0,012$), що свідчить про позитивний вплив на показники перекисного окиснення ліпідів у хворих на ІХС зі стабільною стенокардією (табл. 1).

Аналіз впливу триметазидину на ліпідний обмін у хворих на ІХС під час лікування виявив статистично значуще ($P=0,012$) підвищення

Таблиця 1

Динаміка показників антиоксидантного захисту та вмісту малонового діальдегіду в обстежених пацієнтів з ІХС (медіана, нижній – верхній кuartиль)

Показник	Норма	До лікування	Після лікування
Антиоксидантний статус, ммоль/л	1,3–1,77	1,25 (0,92–1,55)	1,30 (1,27–1,46)*
МДА, мкмоль/л	< 1	1,53 (1,39–1,89)	1,47 (1,28–1,81)*

Примітка. * – різниця показників статистично значуща порівняно з такими до лікування ($P < 0,05$ при застосуванні критерію Вілкоксона). Те саме в табл. 2–6.

Таблиця 2

Динаміка показників ліпідного обміну в обстежених пацієнтів з ІХС (медіана, нижній – верхній кuartиль)

Показник	Норма	До лікування	Після лікування
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	> 1	1,07 (0,92–1,43)	1,94 (1,21–3,91)*
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	< 3	3,60 (2,40–4,60)	2,33 (1,30–3,25)
ЗХС, ммоль/л	< 5	5,65 (4,93–7,21)	5,05 (3,56–5,70)
Тригліцериди, ммоль/л	< 2	1,68 (0,68–3,23)	0,96 (0,26–2,10)

Таблиця 3

Динаміка показників водно-електролітного обміну в обстежених пацієнтів з ІХС (медіана, нижній – верхній кuartиль)

Показник	Норма	До лікування	Після лікування
Натрій, ммоль/л	123–140	140,20 (128,65–151,80)	129,57 (124,39–133,35) *
Кальцій, ммоль/л	2,15–2,65	2,28 (2,18–2,56)	2,19 (2,15–2,31)*
Фосфор, ммоль/л	0,87–1,45	1,02 (0,89–1,35)	0,94 (0,87–1,18)*
Калій, ммоль/л	3,5–5,5	5,03 (4,13–6,97)	4,84 (3,97–5,48)*
Залізо, мкмоль/л	8,95–30,43	11,73 (9,56–19,01)	12,29 (10,61–19,99)*
Магній, ммоль/л	0,8–1,2	0,82 (0,78–1,73)	0,80 (0,79–0,7)
Хлориди, ммоль/л	95,0–110	102,20 (97,70–106,10)	99,44 (96,55–104,85)

Таблиця 4

Динаміка рівня С-реактивного білка та печінкових маркерів в обстежених пацієнтів з ІХС (медіана, нижній – верхній кuartиль)

Показник	Норма	До лікування	Після лікування
С-РБ, мг/л	< 5	4,78 (4,21–8,92)	3,41 (2,19–4,27)*
АЛТ, од./л	< 45 (чоловіки) < 34 (жінки)	21,66 (15,50–30,42)	21,66 (20,75–22,98)
АСТ, од./л	< 41 (чоловіки) < 31 (жінки)	52,06 (43,66–68,29)	28,23 (21,69–34,33)*
ЛДГ, г/дл	20–30	28,29 (18,85–37,13)	22,92 (18,46–24,43)

Примітка. ЛДГ – лактатдегідрогеназа.

рівня ХС ЛПВЩ, що може свідчити про позитивний ефект досліджуваного препарату на показники ліпідного обміну, в той час як концентрації тригліцеридів, ЗХС та холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) змінювалися не суттєво (табл. 2).

При дослідженні водно-мінерального обміну виявлено статистично значуще зниження рівнів натрію ($P=0,05$), кальцію ($P=0,012$), калію ($P=0,018$), фосфору ($P=0,012$), підвищення вмісту заліза ($P=0,012$), що може свідчити про належне функціонування іонних насосів та транс-

мембранного натрієво-калієвого потоку при збереженні клітинного гомеостазу (табл. 3).

В обстежених хворих спостерігали значне ($P=0,012$) зменшення рівня С-РБ, що свідчить про зниження активності запального процесу, який є важливим чинником у розвитку та перебігу ІХС (табл. 4).

При дослідженні печінкових маркерів виявлено статистично значуще ($P=0,012$) зниження рівня АСТ, що може свідчити про позитивний вплив триметазидину на клітинний стан печінки (див. табл. 4).

Таблиця 5

Динаміка показників білкового обміну та вмісту сечової кислоти в обстежених пацієнтів з ІХС (медіана, нижній – верхній кuartиль)

Показник	Норма	До лікування	Після лікування
Альбумін, г/л	35–54	35,45 (32,67–37,69)	39,92 (38,47–41,05)
Загальний білок, г/л	64–83	65,12 (58,59–75,88)	67,96 (65,08–69,36)
Сечова кислота, мкмоль/л	180–360	389,12 (246,33–492,74)	264,18 (246,33–382,84)*

Таблиця 6

Динаміка показників апоптозу в обстежених пацієнтів з ІХС (медіана, нижній – верхній кuartиль)

Показник	До лікування	Після лікування
Індукований апоптоз	13,52 (11,26–20,48)	12,67 (12,15–16,00)
Спонтанний апоптоз	19,56 (17,58–29,36)	20,43 (16,35–32,90)
Індекс індукції апоптозу	0,66 (0,58–0,77)	0,58 (0,53–0,60)*

При дослідженні показників білкового обміну змін не виявлено (табл. 5).

Статистично значуще ($P=0,036$) зниження рівня сечової кислоти свідчить про позитивний вплив триметазидину на пуриновий обмін, оскільки гіперурикемія є незалежним чинником ризику виникнення серцево-судинної патології (див. табл. 5).

Через 1 міс після проведеного лікування триметазидином спостерігали статистично значуще ($P=0,018$) зниження індексу індукції апоптозу, що свідчить про поліпшення функції клітин (табл. 6).

Аналіз рівня креатиніну не виявив статистично значущих змін.

За результатами проведеного дослідження відзначено позитивний вплив оригінального триметазидину на кількість та тривалість нападів стенокардії, а також позитивний вплив на метаболічні процеси, який виявлявся нормалізацією перекисного окиснення ліпідів, а саме зниженням рівня МДА та підвищенням антиоксидантного статусу, зменшенням концентрації С-РБ, сечової кислоти. Встановлено позитивний вплив триметазидину на ліпідний обмін (підвищення рівня ХС ЛПВЩ), водно-електролітний обмін (зниження рівня натрію та калію), що забезпечує належне функціонування іонних насосів та трансмембранного натрієво-калієвого потоку при збереженні клітинного гомеостазу, а також зниження індексу індукції апоптозу, що є важливим у оцінці перебігу, прогнозу та лікуванні хворих на ІХС.

Триметазидин є першим представником нового фармакологічного класу – інгібіторів ферменту 3-кетואцил-коензим-А-тіолази (3-КАТ). Блокування ферменту 3-КАТ в умовах ішемії оптимізує енергетичне забезпечення міокарда через переключення клітинного метаболізму з

окиснення жирних кислот на окиснення глюкози, допомагає зберегти в кардіоміоцитах необхідний рівень АТФ, попередити розвиток внутрішньоклітинного ацидозу та накопичення іонів кальцію. Вказані процеси сприяють нормалізації скоротливої функції міокарда та запобіганню симптомів стенокардії.

Триметазидин статистично значуще зменшує кількість нападів стенокардії, поліпшує переносність фізичних навантажень та скоротливу функцію лівого шлуночка [1]. Завдяки унікальному механізму дії триметазидин покращує ефективність вироблення енергії, зменшує больові відчуття при стенокардії та захищає клітини від ішемії [8].

Таким чином, при ішемії триметазидин діє безпосередньо на рівні кардіоміоцита, оптимізуючи енергетичний обмін [6]. Цей препарат жодним чином не впливає на показники гемодинаміки (частоту скорочень серця та артеріальний тиск). Триметазидин збільшує утворення АТФ у міокарді на 33 % [4]. Достатня кількість енергії сприяє відновленню функції кардіоміоцитів, роботі іонних насосів, запобігає розвитку метаболічного ацидозу, що дозволяє зберегти скоротливу функцію міокарда.

Згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів триметазидин має зіставну антиангінальну ефективність з пропранололом у дозі 20 мг тричі на добу. Триметазидин (35 мг двічі на добу) у додаванні до β -адреноблокаторів (атенолол) зменшує ішемію міокарда, спричинену фізичним навантаженням [11].

У нових європейських рекомендаціях щодо лікування серцевої недостатності зазначено, що в пацієнтів із серцевою недостатністю та стенокардією триметазидин у додаванні до β -адреноблокаторів посилює позитивні ефекти терапії, зокрема зменшує фракцію викиду лівого шлу-

ночка, збільшує тривалість фізичного навантаження, поліпшує функцію лівого шлуночка.

Лікарська форма модифікуючого вивільнення триметазидину забезпечує в пацієнтів зі стенокардією високу мінімальну концентрацію діючої речовини в плазмі перед черговим прийомом препарату, покращений цілодобовий захист від ішемії. Його ефективність зберігається до ранкових годин, для яких характерний високий ризик серцево-судинних ускладнень [5].

Таким чином, триметазидин є реальною альтернативою або ідеальною комбінацією з класичними гемодинамічними засобами для подальшого зменшення симптомів у пацієнтів з ІХС та стенокардією.

Отримані в проведеному дослідженні дані щодо клінічної ефективності оригінального триметазидину та його позитивного впливу на метаболічні процеси дозволяють рекомендувати цей препарат до застосування у хворих на ІХС.

Висновки

1. Встановлено клінічну ефективність оригінального триметазидину у хворих на ішемічну хворобу серця, про що свідчило зменшення кількості та тривалості нападів стенокардії (більше ніж удвічі).

2. У пацієнтів з ішемічною хворобою серця, які приймали триметазидин, виявлено оптимізацію обміну натрію та калію, що свідчить про забезпечення триметазидином належного функціонування іонних насосів і трансмембранного натрієво-калієвого потоку при збереженні клітинного гомеостазу.

3. На тлі лікування триметазидином відзначено підвищення показників загального антиоксидантного статусу поряд зі зниженням рівня малонового діальдегіду; це означає, що, регулярно застосовуючи оригінальний триметазидин, можна підвищити захист клітин від негативної дії вільних радикалів на білки, ліпіди та ДНК.

4. У пацієнтів з ішемічною хворобою серця, які приймали триметазидин, виявлено статистично значуще підвищення рівня холестерину ліпопротеїнів високої щільності, що свідчить про позитивний вплив триметазидину на ліпідний обмін.

5. Триметазидин чинить позитивний вплив на показник індексу індукції апоптозу, що підтверджує поліпшення функції клітин та зменшення їх загибелі.

6. Зниження рівня С-реактивного білка при застосуванні триметазидину свідчить про вплив препарату на зменшення активності запального процесу.

7. У пацієнтів з ішемічною хворобою серця, які приймали триметазидин, відзначено зниження рівня сечової кислоти, що засвідчує позитивний вплив препарату на пуриновий обмін, оскільки гіперурикемія є незалежним чинником ризику серцево-судинної патології.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: ідея і проект дослідження, огляд літератури, редагування тексту – Н.М.; збір матеріалу, написання тексту – Т.В., О.З., Г.М.; біохімічні дослідження – С.К.

Література

1. Методичні рекомендації щодо лікування стабільної стенокардії Асоціації кардіологів України.– К., 2016.
2. Стабільна ішемічна хвороба серця. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах // Реєстр медико-технологічних документів.– 2016.– URL: http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2016_152_IHS/2016_152_AKN_IHS.pdf
3. Di Napoli P, Taccardi A.A., Barsotti A. Long term cardioprotective action of trimetazidine and potential effect on the inflammatory process in patients with ischaemic dilated cardiomyopathy // Heart.– 2005.– Vol. 91.– P. 161–165.
4. Fragasso G., Perseghin G., De Cobelli F. et al. Effects of metabolic modulation by trimetazidine on left ventricular function with phosphocreatine / adenosine triphosphate ratio in patients with heart failure // Eur. Heart. J.– 2006.– Vol. 27.– P. 942–948.
5. Génissel P., Chodjania Y., Demolis J.L. et al. Assessment of the sustained release properties of a new oral formulation of trimetazidine in pigs and dogs and confirmation in healthy human volunteers // Eur. J. Drug Metab. Pharmacokin.– 2004.– Vol. 29 (1).– P. 61–68.
6. Kantor P.F., Lucien A., Kozak R. et al. 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 // J. Circ. Res.– 2000.– Vol. 86 (5).– P. 580–588.
7. Lee L., Horowitz J., Frenneaux M. Metabolic manipulation in ischaemic heart disease, a novel approach to treatment // Eur. Heart J.– 2004.– Vol. 25.– P. 634–641.
8. Stanley W.C., Lопасчук G.D., Hall J.L., McCormack J.G. Regulation of myocardial carbohydrate metabolism under normal and ischaemic conditions. Potential for pharmacological interventions // Cardiovasc. Res.– 1997.– Vol. 33.– P. 243–257.
9. Vande Werf F., Bax J., Betriu A. et al. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J.– 2008.– Vol. 29 (23).– P. 2909–2945.
10. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease // Circulation.– 2012.– 18/25.
11. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease.– Eur Heart J.– 2013.

Надійшла 28.02.2017 р.

Эффективность триметазидина и его влияние на метаболические процессы у пациентов с ишемической болезнью сердца

Н.М. Шуба, С.П. Кирьяченко, Т.Д. Воронова, О.С. Залуцкая, А.И. Метеньканич

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шутика, Киев

Цель работы – изучить эффективность триметазидина и его влияние на метаболические процессы у больных ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материал и методы. Пилотное исследование проведено на базе терапевтического отделения клинической городской больницы № 7 г. Киева. Проанализированы данные 10 больных (6 женщин и 4 мужчин) в возрасте 49–80 лет с верифицированным диагнозом ИБС: стабильная стенокардия I–III функционального класса по NYHA. Всем пациентам, включенным в исследование, до начала лечения и через 1 мес терапии триметазидином в дозе 35 мг дважды в сутки проводили сбор семейного и индивидуального анамнеза, объективное обследование, анкетирование.

Результаты. Через 1 мес приема триметазидина у пациентов отмечена положительная динамика клинических проявлений ИБС: уменьшение количества приступов стенокардии в 2,39 раза и уменьшение их продолжительности в 2,32 раза. Также наблюдали статистически значимое уменьшение индекса индуцированного апоптоза, нормализацию показателей перекисного окисления липидов (снижение уровня малонового диальдегида и повышение антиоксидантного статуса), возрастание уровня холестерина липопротеинов высокой плотности, снижение уровня мочевой кислоты. Выявленное снижение уровня С-реактивного белка при применении триметазидина подтверждает влияние препарата на уменьшение активности воспалительного процесса. Уменьшение содержания натрия и калия свидетельствует об обеспечении триметазидином надлежащего функционирования ионных насосов и трансмембранного натриево-калиевого потока.

Выводы. Полученные данные о клинической эффективности триметазидина и его положительном влиянии на метаболические процессы позволяют рекомендовать этот препарат к применению у больных ИБС.

Ключевые слова: триметазидин, ишемическая болезнь сердца, апоптоз, перекисное окисление липидов, С-реактивный белок.

Efficacy of trimetazidine and its influence upon metabolic processes in patients with ischemic heart disease

N.M. Shuba, S.P. Kyriachenko, T.D. Voronova, O.S. Zalutska, H.I. Metenkanich

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

The aim – to examine the effectiveness of the trimetazidine and its metabolic influences in patients with ischemic heart disease.

Material and methods. The pilot study was conducted in 10 patients (6 women and 4 men) aged 49–80 years with stable angina pectoris I–III functional class NYHA. All patients were examined at baseline and after 1 month of therapy with trimetazidine 35 mg twice daily.

Results. After 1 month of therapy with trimetazidine we noted decreased number of angina attacks by 2.39 times and reduce of their duration by 2.32 times. We also observed decrease in index-induced apoptosis, normalization of lipid peroxidation (malondialdehyde reducing and increasing antioxidant status), increase of HDL cholesterol, lower levels of uric acid and C-reactive protein.

Conclusions. These data show clinical efficacy of trimetazidine and its positive effects upon metabolic processes.

Key words: trimetazidine, ischemic heart disease, apoptosis, lipid peroxidation, C-reactive protein.