

УДК: 616.12 008.46 036.12 004 005.8 018.74 036.17

И.Э. МАЛИНОВСКАЯ, Т.М. ТЕРЕЩЕНКО

/ГУ ННЦ «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, Киев/

Клиническая эффективность триметазидина у пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда

Резюме

В статье идет речь об эффективности применения метаболических препаратов как важной составляющей лечения острых и хронических форм ишемической болезни сердца, в частности, о применении триметазидина – миокардиального цитопротектора у пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда. Применение триметазидина является целесообразным на этапе восстановления пациентов в ранний постинфарктный период. Таким образом, адекватная кардиореабилитация может быть дополнена курсовым назначением цитопротектора триметазидина, что способствует повышению эффективности восстановления пациентов, перенесших инфаркт миокарда.

Ключевые слова: энергообеспечение миокарда в условиях ишемии, ранний постинфарктный период, метаболическая эффективность триметазидина

Достигнутое в последние десятилетия улучшение выживаемости пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда (ИМ), в значительной мере обусловлено активными терапевтическими вмешательствами в первые часы его развития, включая тромболитический и/или перкутанное коронарное вмешательство с восстановлением коронарного кровотока по инфаркт-обусловившей коронарной артерии. Эффективность таких подходов наиболее весома в госпитальный период, тогда как в отсроченный после ИМ период значительный вклад в выживаемость вносят антитромбоцитарные препараты, статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокаторы β -адренорецепторов (β -адреноблокаторы).

Задача врача – обучить и убедить пациента достичь максимальной приверженности к лечению. Что касается вышеперечисленных групп препаратов, то мотивировать к приему антитромбоцитарных препаратов удастся благодаря давно известной эффективности аспирина, а ингибиторы АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов в течение 12 месяцев после ИМ намного легче рекомендовать, если в ранние часы ИМ установлен стент. О значении холестерина в прогрессировании атеросклероза известно большинству пациентов благодаря просветительским передачам. Поэтому кардиологу нужно акцентировать внимание также на контроле уровней триглицеридов и фракций холестерина – липопротеидов высокой (ЛПВП) и низкой (ЛПНП) плотности, рассказав о необходимости достижения целевого уровня последних (1,8 ммоль/л) и лабораторного контроля этих показателей в динамике. С учетом того, что у 70–85% пациентов острый ИМ развивается на фоне существующей артериальной гипертензии, как правило, удастся убедить в целесообразности приема ингибиторов АПФ, проинформировав о способности препаратов этой группы влиять на постинфарктное ремоделирование левого желудочка, предупреждать развитие и прогрессирование сердечной недостаточности.

Блокаторы β -адренорецепторов при хорошей переносимости, как правило, принимаются большими с учетом их антиаритмического, антиишемического, антиангинального, антигипертензивного действия, предупреждения повторных ИМ. Эффекты лечения статинами, антитромбоцитарными препаратами, β -адреноблокаторами, ингибиторами АПФ, а также нитратами (при наличии у пациентов ангинозных приступов) можно оценить по гемодинамическим или лабораторным показателям, что позволяет пациенту ощущать их действие и увеличить приверженность к лечению. Большинство из них влияет на прогноз и качество жизни, что является приоритетным в лечении и позволяет убедить пациента в необходимости приема всех групп препаратов.

Вместе с тем, все патологические процессы при ишемии миокарда начинаются на уровне метаболических расстройств, представляя собой ту подводную часть айсберга, которая несет основные многоплановые нарушения гомеостаза кардиомиоцита с последующими нарушениями функции миокарда. Более того, у пациентов острым ИМ возможно не только ишемическое, но и реперфузионное повреждение при эффективной тромболитической терапии или перкутанной коронарной ангиопластике и/или стентировании. Хронические гемодинамически значимые стенозы приводят к хронической ишемии миокарда, запускаяющей метаболические нарушения, приводящие к формированию «спящего» или «оглушенного» миокарда.

Классически ишемическая болезнь сердца (ИБС) возникает вследствие дисбаланса между уровнем потребления кислорода миокардом и величиной его доставки коронарным кровотоком. На уровне кардиомиоцита под ишемией подразумевают метаболическое повреждение, проявляющееся нарушением ионного гомеостаза, прогрессирующим снижением содержания высокоэнергетических фосфатов, накоплением потенциально токсических продуктов

метаболизма (лактат, іони водорода, свободні кислородні радикали, іони натрія і кальція), результатом чого являється морфологічне пошкодження і в кінцевому ітоге – гибель клітки (16). С цих позицій застосування метаболічної терапії являється важливою складовою лікування як гострих, так і хронічних форм ІБС, к сожалению – незаслужено недооціненою.

Сократительная способность миокарда обеспечивается за счет энергетического субстрата – аденозинтрифосфата (АТФ), который синтезируется в результате окислительного фосфорилирования. В здоровом сердце основным источником энергии миокарда являются свободные жирные кислоты (СЖК), которые при β -окислении в митохондриях кардиомиоцитов образуют АТФ, обеспечивающий энергообеспечение миокарда на 80%. При окислительном фосфорилировании за счет аэробного гликолиза – расщепления глюкозы до пирувата – образуется около 10% АТФ, что является недостаточным для функционирования ионных (кальциевых, натриевых, калиевых) каналов. Вместе с тем, СЖК являются менее экономичным источником энергии для сердца по сравнению с глюкозой, поскольку при их окислении для синтеза необходимого количества АТФ нужно на 10% больше кислорода (6).

В норме 98% кислорода используются митохондриями для синтеза 33–38 молекул АТФ и только 2% – для синтеза свободных радикалов. Переизбыток последних способствует активации перекисного окисления липидов, повреждению клеточных мембран и нарушению ионного транспорта (6).

В условиях ишемии происходит снижение окисления глюкозы и повышение фосфорилирования СЖК, что сопровождается нарушением энергообеспечения кардиомиоцитов. Проникая в цитозоль, СЖК частично эстерифицируются с образованием триглицеридов, которые депонируются внутри клетки или ацилируются и трансформируются в активную форму ацилкоэнзим А, который, взаимодействуя с белком-переносчиком карнитином, образует ацилкарнитин, который, в свою очередь, транспортируется в митохондрии, где расщепляется на карнитин (который возвращается обратно в цитозоль) и ацил-коэнзим А, в результате -окисления которого образуется ацетил-коэнзим А (3).

Глюкоза проникает в кардиомиоцит с помощью белка-переносчика GLUT4. В цитозоле в результате анаэробного окисления глюкоза и лактат трансформируются в пируват, который поступает в митохондрии и под влиянием пируватдегидрогеназы превращается в ацетил-коэнзим А, составляя общий пул с ацетил-коэнзимом А, образованным из СЖК.

Дальнейшее окисление ацетил-коэнзима А с участием кислорода происходит в цикле Кребса, в результате чего образуются АТФ и углекислый газ. АТФ с помощью белка-переносчика адениннуклеотидтранслоказы поступает из митохондрий в цитозоль, участвуя в клеточном метаболизме. Продукты β -окисления СЖК – восстановленный никотинамидадениндинуклеотид (НАД•Н) и ацетил-коэнзим А, будучи естественными ингибиторами, препятствуют окислению глюкозы. По этой причине увеличение содержания СЖК в плазме крови и их усиленное поступление в кардиомиоциты влечет за собой снижение утилизации глюкозы миокардом при снижении активности пируватдегидрогеназы (3).

В условиях ишемии при недостатке кислорода основным механизмом энергообразования в миокарде становится анаэ-

робный гликолиз с образованием АТФ и лактата. Недоокисленные продукты расщепления СЖК – ацилкарнитин, ацилкоэнзим А – угнетают адениннуклеотидтранслоказу митохондрий, затрудняя транспорт АТФ от места его синтеза из митохондрий к месту потребления внутри кардиомиоцита, приводя к нарушению его функции. В кардиомиоцитах кумулируются продукты обмена СЖК – ацилкарнитин, ацилкоэнзим А, НАД•Н, снижая активность пируватдегидрогеназы, в результате чего пируват почти полностью превращается в лактат, который наряду с накапливаемыми в цитозоле ионами водорода способствует развитию внутриклеточного ацидоза. Параллельно повышается проницаемость мембран для ионов кальция, происходит повреждение клеточных мембран вплоть до апоптоза (3, 6).

Понимание нарушений энергообеспечения миокарда при ишемии служит обоснованием для использования препаратов-цитопротекторов, способных обеспечить более экономичное использование кислорода для синтеза АТФ. Терапевтические действия антигипоксантов может быть достигнуто за счет усиления метаболизма глюкозы при угнетении интенсивности обмена СЖК, что приводит к сохранению энергетического потенциала за счет оптимизации использования кислорода сердечной мышцей.

Одним из наиболее широко применяемых препаратов этой группы является миокардиальный цитопротектор триметазидин – производное пиперазина, который представляет собой ингибитор митохондриальной длинноцепочечной 3-кетоацил-КоА-тиолазы. Угнетая ее активность, триметазидин блокирует окисление СЖК, что способствует снижению синтеза их промежуточных активных форм – ацетил-коэнзима А и НАД•Н, что, в свою очередь, приводит к разблокированию пируватдегидрогеназы и усилению окисления пирувата – метаболита глюкозы при ишемии (5). Это способствует сохранению в кардиомиоцитах необходимого количества АТФ, уменьшению внутриклеточного ацидоза, избыточному накоплению ионов кальция. Каскад этих биохимических процессов оптимизирует энергетический метаболизм миокарда, переключая синтез АТФ с окисления СЖК на окисление глюкозы. Такой путь энергообеспечения миокарда оказывается более выгодным в условиях ишемии за счет анаэробного расщепления глюкозы до лактата (гликолиз) и аэробного окисления в цикле Кребса (окислительное фосфорилирование) (10), что в клинике проявляется цитопротекторным действием. Триметазидин улучшает обмен мембранных фосфолипидов в условиях повреждающего действия ишемии и реперфузии, удаляя СЖК из цитоплазмы и переориентируя их на встраивание в фосфолипиды плазматической мембраны, способствуя восстановлению ее барьерных свойств, ионного гомеостаза, электрической активности (5).

Триметазидин может быть назначен пациентам с острыми и хроническими формами ИБС. Исходя из вышеизложенного, применение этого препарата является целесообразным на этапе восстановления пациентов в ранний постинфарктный период.

Материалы и методы исследования

С целью изучения клинической эффективности триметазидина (Карметадин, компания «World Medicine») обследованы 32 пациента мужского пола (средний возраст – 51,2±2,1 года), которые

за 1,5–2 месяца до включения в исследование перенесли ИМ с зубцом Q. В острый период они находились на обследовании и лечении в отделе инфаркта миокарда и восстановительного лечения ННЦ «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, где в дальнейшем амбулаторно проходили программу кардиореабилитации, которая у части больных включала тренировки на велоэргометре по 60 минут 3 раза в неделю (суммарно 30 занятий) в индивидуально подобранном режиме.

У всех пациентов ИМ возник впервые, передняя локализация ИМ была диагностирована у 18 (56,3%) обследованных, задне-нижняя – у 14 (43,8%). Коронароангиография с ургентным стентированием инфаркт-обусловившей коронарной артерии в первые часы развития ИМ проведена всем пациентам. Однососудистое поражение коронарных артерий было визуализировано у 13 (40,6%), двухсосудистое – у 15 (46,9%), более двух сосудов поражено у 4 (12,5%) пациентов. Поражение ствола левой коронарной артерии (50% стеноз) выявлено у одного из них. Инфаркт миокарда развился на фоне артериальной гипертензии у 22 (68,8%) и сахарного диабета – у 5 (15,6%) больных. С первых часов ИМ всем была назначена медикаментозная терапия, включавшая ацетилсалициловую кислоту, ингибиторы АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, статины, ингибиторы АПФ, β -адреноблокаторы, в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов (2012) и Ассоциации кардиологов Украины по ведению пациентов с острым коронарным синдромом с элевацией сегмента ST (2013). Препараты других групп назначали при наличии показаний для купирования возникших симптомов. К моменту включения в настоящее исследование все пациенты продолжали прием рекомендованных при выписке из стационара препаратов в индивидуально подобранных дозах в зависимости от гемодинамических показателей.

Пациентам проведены общеклинические и лабораторные исследования. Для определения толерантности к дозированной физической нагрузке выполнена велоэргометрия по общепринятой методике с использованием ступенчато-возрастающей модели и продолжительностью педалирования на каждой ступени в течение 5 минут. Нагрузка на первой ступени составляла 25 Вт с последующим ее увеличением на 25 Вт на следующей ступени. Пробу на велоэргометре прекращали при достижении общепринятых клинических и/или электрокардиографических критериев. На основании данных первого обследования рассчитывали уровень дозированной физической нагрузки для тренировок.

Пациенты были обследованы повторно спустя 2 месяца приема препарата Карметадин ежедневно в дозе 35 мг дважды в сутки дополнительно к общепринятому лечению пациентов в ранние сроки после ИМ. Согласие на проведение обследования и лечения получено.

Результаты и их обсуждение

За период наблюдения течение заболевания носило благоприятный характер, в определенной степени с учетом успешного восстановления коронарного кровотока путем стентирования в инфаркт-обусловившей коронарной артерии в острый период заболевания. Ни у одного больного не рецидивировала ангиноз-

ная боль, не развился повторный инфаркт миокарда, не возникло необходимости в ургентных коронарных вмешательствах. Нужно отметить, что все пациенты были привержены к лечению: они регулярно принимали все рекомендованные препараты в индивидуально подобранных дозах, проводили контроль уровня артериального давления и показателей липидного обмена. Часть пациентов участвовала в программе физических тренировок на велоэргометре, что также усиливало контроль лечения.

Улучшение переносимости физической нагрузки – одна из основных задач кардиореабилитации, в связи с чем именно результаты тестов с дозированной физической нагрузкой являются одними из основных показателей ее эффективности. Успешность проведенного лечения в настоящем исследовании оценивали на основании данных велоэргометрии. При первом обследовании уровень выполненной работы (А) составил $50,8 \pm 3,1$ кДж за счет увеличения частоты сердечных сокращений (ЧСС) с $65,2 \pm 1,3$ в исходе до $112,8 \pm 1,8$ ударов в 1 мин на пике нагрузки, показатель «двойное произведение» (ДП) увеличился с $74,7 \pm 3,7$ до $132,4 \pm 4,8$ усл.ед. Это соответствовало значению показателя отношения разницы величины ДП к уровню выполненной работы ($\Delta\text{ДП}/\text{А}$), который характеризует гемодинамическую экономичность ее выполнения, – $1,82 \pm 0,09$ усл.ед. При повторном обследовании на фоне проведенного лечения в динамике происходило значительное увеличение толерантности к дозированной физической нагрузке, что сопровождалось удлинением продолжительности суммарного педалирования; при этом пациенты достигли объема выполненной работы $105,68 \pm 4,2$ кДж. Такой показатель был получен при частоте сердечных сокращений $106,3 \pm 2,4$ ударов в 1 мин и показателе ДП $146,5 \pm 5,2$ усл.ед. на высоте нагрузки, что соответствовало значению показателя $\Delta\text{ДП}/\text{А}$ $1,28 \pm 0,11$ усл.ед. и свидетельствовало о существенном улучшении экономичности выполнения более высокой величины выполненной работы.

Длительность периода применения триметазида в кардиологической практике (около 25 лет) является достаточной для определения его эффективности и проведения клинических исследований, мета-анализов, позволяющих препарату занять свою нишу в условиях полипрагмазии (вынужденной, но необходимой!) у пациентов в первый год после развившегося острого ИМ, при стабильной стенокардии, хронической сердечной недостаточности, при перкутанных коронарных интервенциях и аортокоронарном шунтировании.

Согласно обзорам и мета-анализам установлено, что эффективность и безопасность триметазида при остром ИМ проявляется в виде снижения ранних и краткосрочных случаев смертности от всех причин, долгосрочных случаев смертности, больших неблагоприятных сердечных событий, повторных нефатальных ИМ, неблагоприятных госпитальных событий, перкутанных сосудистых вмешательств и аортокоронарного шунтирования (14). Согласно данным J. Kim и соавторов (13) дополнительное назначение триметазида пациентам с острым ИМ приводило к снижению риска всех случаев смертности на 59% и смертности от больших неблагоприятных сердечных событий – на 76% при наблюдении в течение 1 года. У пациентов с острым ИМ, страдающих сахарным диабетом, дополнительный прием триметазида ассоциировался с уменьшением миокардиального пораже-

ния, более ранней реперфузией, улучшением фракции выброса левого желудочка, редким развитием больших неблагоприятных сердечных событий (14, 15, 18, 19). Что касается эффективности применения триметазидина при остром ИМ до или после проведения перкутанных коронарных вмешательств, то имеющиеся данные противоречивы и свидетельствуют как об отсутствии пользы, так и его эффективности (4, 9, 11, 12, 20). Антиангинальное и антиишемическое действие триметазидина при хронической ИБС доказано при проведении тестов с дозированной физической нагрузкой увеличением времени выполнения теста до появления и выраженности ишемических изменений ЭКГ, а также уменьшением частоты ангинозных приступов (2, 17). Показано преимущество применения триметазидина у пациентов пожилого возраста (без нарушения функции почек), страдающих сахарным диабетом, при сердечной недостаточности (6, 8).

Рядом авторов продемонстрирована эффективность триметазидина, который потенцирует пользу физических тренировок в период кардиореабилитации после ИМ (1, 7), что подтверждается и данными настоящего исследования. Установлена эффек-

тивность и безопасность применения препарата Карметадин у пациентов в ранние сроки после перенесенного ИМ, о чем свидетельствует благоприятное течение постинфарктного периода в первые 3–4 месяца после развития ИМ и улучшение переносимости физической нагрузки при стабильности гемодинамических показателей. Важность полученных результатов заключается также в том, что в эти сроки врач и пациент решают важные медико-социальные аспекты, касающиеся вопросов временной нетрудоспособности и/или инвалидности.

Выводы

Современное лечение пациентов с инфарктом миокарда с последующей адекватной кардиореабилитацией может быть дополнено курсовым назначением цитопротектора Карметадина, что способствует повышению эффективности восстановления пациентов, перенесших инфаркт миокарда.

Список использованной литературы находится в редакции

Резюме

Клінічна ефективність триметазидину у пацієнтів, що перенесли гострий інфаркт міокарда

I.E. Малиновська, Т.М. Терещенко

ДУ ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска»
НАМН України, Київ

У статті йдеться про ефективність застосування метаболічних препаратів як важливої складової лікування гострих і хронічних форм ішемічної хвороби серця, зокрема про застосування триметазидину – міокардального цитопротектора у пацієнтів, що перенесли гострий інфаркт міокарда. Призначення триметазидину є доцільним на етапі відновлення пацієнтів у ранній постінфарктний період. Таким чином, до курсу кардіореабілітації доцільно включення курсу цитопротектора триметазидину, що сприяє підвищенню ефективності відновлення пацієнтів, що перенесли інфаркт міокарда.

Ключові слова: енергозабезпечення міокарда в умовах ішемії, ранній постінфарктний період, метаболічна ефективність триметазидину

Summary

Clinical efficacy of trimetazidine in patients with acute myocardial infarction

I.E. Malynovska, T.M. Tereshchenko

SI «M.D. Strazhesko Institute of cardiology», MAS of Ukraine, Kyiv

The article deals with the efficacy of metabolic drugs as an important component of the treatment of acute and chronic forms of coronary heart disease, in particular the use of trimetazidine - myocardial cytoprotector in patients with acute myocardial infarction.

Administration of trimetazidine is appropriate at the stage of recovery of patients in the early post-infarction period. Thus, adequate cardio-rehabilitation can be supplemented with the course of trimetazidine cytoprotector, thereby increasing the efficacy of the recovery of patients after myocardial infarction.

Keywords: energy supply the myocardium in the presence of ischemia, early post-infarction period, metabolic efficacy of trimetazidine

Карметадин

Триметазидин

35
МГ

Таблетки з модифікованим вивільненням



Клітинам потрібна ЕНЕРГІЯ!

- ▶ Антиангінальна дія^{1,2}
- ▶ Антишемічна дія
- ▶ Нормалізація енергетичного метаболізму в клітинах
- ▶ Нормалізація роботи іонних каналів
- ▶ Стабілізація міжклітинних зв'язків

¹ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу.

²Пархоменко А.Н. Метаболічна терапія, ілія кардіорепродукція при ішемічній хворобі серця: історія і перспективи. // Український медичний часопис. – 2008, 4.

КАРМЕТАДИН. Склад: 1 таблетка містить триметазидину дигідрохлориду 35 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з модифікованим вивільненням. **Фармакотерапевтична група.** Кардіологічні засоби. Триметазидин. Код АТХ С01ЕВ15. **Показання.** Дорослим триметазидин показаний для симптоматичного лікування стабільної стенокардії за умови недостатньої ефективності чи нетерпимості антиангінальних препаратів першої лінії. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини. Хвороба Паркінсона, симптоми паркінсонізму, тремор, синдром нестійких ніг та інші рухові розлади, що мають відношення до вказаного. Тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну < 30 мл/хв). Діти. Безпека та ефективність триметазидину докілької (віком до 18 років) не встановлені. Дані відсутні. **Побічні реакції.** З боку нервової системи: запаморочення, головний біль. З боку шлунково-кишкового тракту: біль в абдомінальній ділянці живота, діарея, диспепсія, нудота та блювотка. З боку шкіри та підшкірної тканини: висип, свербіж, кропив'янка. Задіяні порушення: астенія. З боку серця: пальпітація, екстрасистолія, тахікардія. З боку судинно-серцевої системи: гіпотензія, ортостатична гіпотензія, яка може бути асоційована з нездужанням, запамороченням або падінням, зокрема у пацієнтів, які застосовують антигіпертензивні засоби, почервоніння обличчя. **Упаковка.** По 30 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, з модифікованим вивільненням, у бістері; по 2 бістери у коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник,** Ілво Ілан Сян, вк. Тідж, А.Ш., Туреччина. **Заявки,** УОРДІ МЕДИЦИН ІЛАН САН, ВЕ ТІДЖ, А.Ш., Туреччина. ЗМВБ «ВІДІАЧО» Номер МОЗ №724 від 04.11.2015 р. Реєстраційне посвідчення НДІА/14715/01/01. Інформація надана скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих закладів в медичній тематикі. Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів у галузі охорони здоров'я.



WORLD MEDICINE
Pharmaceutical Company

Тел: (044) 495 25 30 • e-mail: info@worldmedicine.ua

www.worldmedicine.ua