

УДК 616.127-008-085:615.22

**З.Ж. ЕНСЕГЕНОВА, Д. БОЛАТБАЕВА, А. БУЗАУБАЕВ, Е. КОНЫРОВ,  
М. ТИЛЕУХАНОВА, С. НАЙМАНОВА, Г. САНБАЕВА***Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, Казахстан*

## **ВОЗМОЖНОСТИ МИОКАРДИАЛЬНОГО ЦИТОПРОТЕКТОРА ТРИМЕТАЗИДИНА В ЛЕЧЕНИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА**

*Енсегенова З.Ж.*

*Ишемическая болезнь сердца – хроническое заболевание, характеризующееся абсолютным или относительным нарушением кровоснабжения миокарда вследствие поражения коронарных артерий сердца. Триметазидин является «метаболическим агентом» для лечения ишемии миокарда, который не обладает прямыми гемодинамическими эффектами. При этом триметазидин проявляет такую же антиишемическую активность, как и известные гемодинамически активные препараты, но лучше переносится. Способность триметазида уменьшать выраженность биохимических альтераций в клетках, гемодинамических последствий ишемии, поддерживать жизнеспособность поврежденного миокарда свидетельствует о возможности практической реализации теоретической концепции метаболической защиты миокарда.*

**Цель исследования.** *Оценить терапевтические возможности миокардиального цитопротектора триметазида в лечении больных ишемической болезнью сердца.*

**Материал и методы.** *В исследование было включено 56 больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией напряжения ФК I-III. Средний возраст – 57,3±0,89 года. Всем больным было проведено комплексное клиничко-лабораторное обследование. Диагноз верифицирован на основании типичной клинической картины, результатов ЭКГ, биохимического и общеклинического исследования.*

*Всем больным проводили до начала лечения и после лечения триметазидином через 2 месяца следующие исследования: общеклинические исследования, ЭКГ в стандартных отведениях, эхокардиографию с определением показателей центральной гемодинамики.*

**Результаты и обсуждение.** *Анализ частоты ангинозных болей среди обследованных показал, что число приступов стенокардии достоверно снизилось на фоне проводимой терапии.*

*В результате двухмесячной терапии триметазидином в дополнение к традиционной антиангинальной терапии более чем 3 раз уменьшилось потребление короткодействующих нитратов, достоверно улучшилась оценка пациентами своего качества жизни. Пациентами основной группы были отмечены хорошая переносимость терапии и отсутствие побочных эффектов.*

**Выводы.** *Доказанная антиишемическая эффективность, отличная переносимость препарата позволяют рекомендовать триметазидин для широкого использования в качестве миокардиального цитопротектора для усиления эффективности терапии больных ишемической болезнью сердца.*

**Ключевые слова:** *миокардиальные цитопротекторы, триметазидин, ишемическая болезнь сердца.*

**Для ссылки:** *Енсегенова З.Ж., Болатбаева Д., Бузаубаев А., Коныров Е., Тилеуханова М., Найманова С., Санбаева Г. Возможности миокардиального цитопротектора триметазида в лечении ишемической болезни сердца // Журн. Медицина. – 2015. – №5 (155). – С. 7-10*

**И**шемическая болезнь сердца – хроническое заболевание, характеризующееся абсолютным или относительным нарушением кровоснабжения миокарда вследствие поражения коронарных артерий сердца. Несмотря на достижения в развитии медицинской науки и практики в нашей стране, в структуре смертности первое место занимает смертность вследствие ишемической болезни сердца (ИБС). У пациентов с ИБС основным клиническим симптомом является болевой (ангинальные боли), реже аритмии и сердечная недостаточность. В основе всех указанных симптомов лежит недостаточное кровоснабжение отдельных участков миокарда вследствие

изменений сосудистой стенки и эндотелия, приводящих к нарушению просвета сосуда. Развивающаяся вследствие этого ишемия миокарда проявляется определенными болевыми симптомами. Ишемия миокарда характеризуется несоответствием возможностей доставки кислорода к миокарду и потребностей в нем для поддержания достаточного уровня окислительных процессов в митохондриях клеток. Такой дисбаланс влечет за собой комплекс метаболических и структурно-функциональных перестроек, отражающих ишемическое повреждение миокарда. При длительной и глубокой ишемии миокарда наступают необратимые изменения клеток, заканчивающиеся гибелью кардио-

**Контакты:** *Енсегенова Зоя Жарбулатовна, доцент кафедры интернатуры и резидентуры ВОП №1 КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, Тел. + 7 701 539 75 17, e-mail: zoyazhar@mail.ru*

**Contact:** *Zoya Zharbulatovna Yensegenova, Associate Professor of the internship and residency department of the Higher Medical School No. 1, Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov, Almaty c. Phone + 7 701 539 75 17, e-mail: zoyazhar@mail.ru*

миоцитов. Понимание этих процессов должно помочь в выборе и осуществлении оптимальной лечебной тактики по предотвращению гибели клеток [1, 2].

Безусловно, приоритетным направлением лечения ишемической болезни сердца является улучшение выживаемости больных за счет уменьшения числа новых случаев инфаркта миокарда и внезапной сердечной смерти. Это достигается назначением антиангинальной терапии, антитромбоцитарных средств и статинов. Как известно, на сегодняшний день основу антиангинальной терапии составляют препараты с гемодинамическим механизмом действия – бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция и нитраты. В основе действия этих групп препаратов, при всем различии конкретных механизмов, лежит общее свойство – способность изменять параметры центральной гемодинамики (силу и частоту сердечных сокращений, пред- и постнагрузку, коронарный кровоток и др.) и таким образом уменьшать потребность миокарда в кислороде и улучшать перфузию миокарда. На практике широко применяются комбинации двух или трех антиангинальных препаратов. При этом резко возрастает число побочных эффектов лечения, сохраняются приступы стенокардии [2].

Имеющиеся на сегодня данные убеждают в недостаточной эффективности лечения стенокардии традиционным подходом, основанным на комбинации антиангинальных средств «гемодинамического» действия. В связи с этим в Европейских рекомендациях по лечению стабильной стенокардии прямо указывается, что перед назначением комбинации антиангинальных препаратов необходимо оценить эффект монотерапии препаратом другого класса. Очевидно, необходим также поиск новых путей лечения стенокардии, основанных на применении лекарственных средств с принципиально иным механизмом действия. Одним из таких подходов является использование так называемых миокардиальных цитопротекторов [3].

Как известно, в норме между доставкой кислорода к кардиомиоцитам и потребностью в нем имеется четкое соответствие, обеспечивающее нормальный метаболизм и, следовательно, функции клеток сердца. В нормальных условиях основными субстратами для выработки энергии в кардиомиоцитах служат свободные жирные кислоты, обеспечивающие от 60 до 80% синтеза АТФ, и глюкоза (20-40% синтеза АТФ) [4]. Глюкоза вначале подвергается анаэробному гликолизу с образованием небольшого (около 10%) количества АТФ и пирувата, а затем пируват поступает в митохондрии, где с помощью пируватдегидрогеназного комплекса (ПДК) подвергается окислительному декарбоксилированию с образованием ацетил-КоА. Свободные жирные кислоты (СЖК), поступая в цитоплазму кардиомиоцита, преобразуются в ацил-КоА жирных кислот, который затем подвергается  $\beta$ -окислению в митохондриях с образованием ацетил-КоА. Образующийся в ходе метаболизма глюкозы и свободных жирных кислот ацетил-КоА поступает в цикл Кребса, где и синтезируется АТФ [3,4]. Важно отметить, что, хотя при «сгорании» молекулы СЖК синтезируется большее количество молекул АТФ, чем при расщеплении глюкозы, метаболизм СЖК является менее эффективным», так как требует для образования эквивалентного количества АТФ на 10% больше кислорода [5].

Коронарный атеросклероз приводит к развитию дисбаланса между доставкой кислорода к кардиомиоцитам и потребностью в нем, возникают нарушения перфузии миокарда и его ишемия. Недостаток кислорода приводит к изменениям метаболизма кардиомиоцитов. Ограниченное количество кислорода распределяется между окислением глюкозы и СЖК, причем активность обоих путей метаболизма снижается. При ишемии глюкоза расщепляется преимущественно путем анаэробного гликолиза, образующийся пируват не подвергается окислительному декарбоксилированию, а переходит в лактат, что потенцирует внутриклеточный ацидоз. Остаточный аэробный синтез АТФ осуществляется в основном за счет СЖК, происходит так называемый сдвиг от окисления глюкозы к  $\beta$ -окислению СЖК [4]. Как уже указывалось, такой путь образования АТФ требует больших затрат кислорода и в условиях ишемии оказывается метаболически невыгодным. Избыток СЖК и ацетил-КоА ингибирует ПДК и приводит к дальнейшему разобщению процессов гликолиза и окислительного декарбоксилирования. Накопление СЖК в цитоплазме оказывает повреждающее действие на мембрану кардиомиоцита, нарушает его функции [6].

Клеточный ацидоз, нарушение ионного равновесия, уменьшение синтеза АТФ приводят сначала к диастолической, а затем и к систолической дисфункции миокарда, электрофизиологическим нарушениям (выражающимся в изменениях зубца Т и сегмента ST на ЭКГ) и лишь потом к возникновению болей в грудной клетке [7].

Таким образом, изменения метаболизма кардиомиоцитов при ишемии могут рассматриваться как точка приложения медикаментозного воздействия, в частности с помощью препаратов, способных прямо воздействовать на клеточный метаболизм.

К настоящему моменту создан целый ряд антиангинальных препаратов, прямо воздействующих на метаболические процессы в кардиомиоцитах, получивших название «миокардиальные цитопротекторы». К таким препаратам и относится триметазидин. Триметазидин является препаратом с доказанной в рандомизированных испытаниях антиангинальной эффективностью, точно известным механизмом действия. Триметазидин включен в европейские и американские рекомендации по лечению стабильной стенокардии [3, 8].

Триметазидин избирательно ингибирует длинноцепочечную 3-кетоацил-КоА-тиолазу ключевой фермент  $\beta$ -окисления СЖК [3]. Ингибируя  $\beta$ -окисление СЖК, триметазидин обеспечивает увеличение активности ключевого фермента окисления глюкозы пируватдегидрогеназы. Это приводит к метаболическому «сдвигу» от окисления СЖК к окислению глюкозы [5]. В результате повышается ресинтез АТФ в условиях ишемии, восстанавливается сопряжение гликолиза и окислительного декарбоксилирования [7], уменьшается клеточный ацидоз и предотвращается избыточное накопление ионов кальция. Триметазидин усиливает также обмен фосфолипидов клеточных мембран, что приводит к уменьшению содержания СЖК и предотвращает их неблагоприятное воздействие на функции кардиомиоцитов [1, 2]. Выявленные ранее в экс-

периментах [1] разнообразные эффекты триметазидина в условиях ишемии и реперфузии, по-видимому, являются следствием его воздействия на метаболизм.

Цель исследования – оценить терапевтические возможности миокардиального цитопротектора триметазидина в лечении больных ишемической болезнью сердца.

#### Материал и методы

В исследование было включено 56 больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией напряжения ФК. Из общего числа обследованных у 47% пациентов ИБС протекала на фоне артериальной гипертензии, у 28% имелась хроническая сердечная недостаточность I ФК по классификации Нью-Йоркской Ассоциации кардиологов. Средний возраст – 57,3±0,89 года. Всем больным было проведено комплексное клиничко-лабораторное обследование. Диагноз верифицирован на основании типичной клинической картины, результатов ЭКГ, биохимического и общеклинического исследования.

Больные были разделены на 2 группы: 1 группа составляла 36 больных, получавших на фоне стандартной терапии (бета-блокаторы, нитраты, ингибиторы АПФ, антиагреганты) триметазидин в дозе 20 мг 3 раза в день в течение 2 месяцев, 2 группа состояла из 20 больных, получавших только стандартную терапию.

Всем больным проводили до начала лечения и после лечения триметазидином через 2 месяца следующие исследования: общеклинические исследования, ЭКГ в стандартных отведениях, эхокардиографию с определением показателей центральной гемодинамики.

#### Результаты и обсуждение

Учитывая антиишемическое действие триметазидина, исследовалось влияние терапии на число приступов стенокардии. Анализ частоты ангинозных болей среди обследованных показал, что число приступов стенокардии достоверно снизилось на фоне проводимой терапии, однако, в основной группе число приступов стенокардии через 2 месяца наблюдения достоверно ниже, чем в контрольной группе. В основной группе до лечения триметазидином число приступов стенокардии в неделю 11,7±0,26 раза, после 2,9±0,23 раза, в контрольной группе: 11,5±0,31 и 4,4±0,18 соответственно.

После 2 месяцев лечения у больных основной и контрольной групп наблюдали достоверное снижение систолического артериального давления на 21% и 23% соответственно, диастолического артериального давления на 23% и 22%, но достоверных различий между ними нет. Так при исследовании показателей центральной гемодинамики не было достоверных отличий.

В результате двухмесячной терапии триметазидином в дополнение к традиционной антиангинальной терапии более чем 3 раза уменьшилось потребление короткодействующих нитратов, достоверно улучшилась оценка пациентами своего качества жизни. Пациентами основной группы была отмечена хорошая переносимость терапии и отсутствие побочных эффектов.

#### Вывод

Таким образом, доказанная антиишемическая эффективность, отличная переносимость препарата позволяют рекомендовать триметазидин для широкого использования

в качестве миокардиального цитопротектора для усиления эффективности терапии больных ишемической болезнью сердца.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Пархоменко А.Н. Жизнеспособный миокард и крадиопротекция: возможности метаболической терапии при острой и хронической формах ишемической болезни сердца // Украинский медицинский журнал. – 2001. – №3 (23). – С. 5-11
- 2 Маколкин В.И., Осадчий К.К. Роль миокардиальной цитопротекции в оптимизации лечения ишемической болезни сердца // Consilium medicum. – 2004. – №5. – С. 18-25
- 3 Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European society of cardiology // Eur Heart J. – 2013. – Vol. 34 (38). – P. 2949–3003
- 4 Аронов Д.М., Тартаковский Л.Б., Новикова Н.К. и др. Сравнительная оценка влияния физических тренировок и триметазидина на динамику ишемии миокарда и показатели физической работоспособности больных ишемической болезнью сердца // Кардиоваск. терапия и профилактика. – 2002. – №4. – С. 32–40
- 5 Lopaschuk G, Stanley W. Regulation of myocardial carbohydrate metabolism under normal and ischaemic conditions. Potentials for pharmacological intervention // Cardiovasc Res. – 1997. – N33. – P. 243–57
- 6 Corr P, Gross RW, Sebel BE. Amphipathic metabolites and membrane dysfunction in ischemic myocardium // Circ Res. – 1994. – N55. – P. 135-54
- 7 ACC/AHA/ACP-ASIM Guidelines for the management of patients with chronic stable angina // J Am Coll Cardiol. – 1999. – Vol. 33 (7). – P. 2081-2118
- 8 Danchin N, Marzilli M, Parkhomenko A, Ribeiro JP. Efficacy comparison of trimetazidine with therapeutic alternatives in stable angina pectoris: a network meta-analysis // Cardiology. – 2011. – Vol. 120 (2). – P. 59–72

#### ТҰЖЫРЫМ

**З.Ж. ЕҢСЕГЕНОВА, Д. БОЛАТБАЕВА, А. БҰЗАУБАЕВ, Е. ҚОҢЫРОВ, М. ТІЛЕУХАНОВА, С. НАЙМАНОВА, Г. САНБАЕВА**

*С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы қ.*

#### МИОКАРДИАЛЬДЫ ЦИТОПРОТЕКТОР ТРИМЕТАЗИДИН-НІҢ МҮМКІНДІКТЕРІ

Жүректің ишемиялық ауруы созылмалы ауру, ол жүректің коронарлы артерияларының бұзылуы салдарынан миокард қан айналымының абсолютті не салыстырмалы бұзылуымен сипатталады. Триметазидин миокард ишемиясын емдеу үшін «метаболикалық агент» болып саналады, оның тікелей гемодинамикалық әсері болмайды. Сонымен қатар триметазидин басқа да танымал гемодинамикалық белсенді препараттар секілді ишемияға қарсы белсенді әсер етеді және науқастар оны жақсы көтереді. Триметазидиннің жасушаларда биохимиялық альтерацияны білдіретін, ишемияның гемодинамикалық салдарын азайтатын, зақымданған миокардтың өмір сүру қабілетін қолдау қабілеттілігі оның миокардты метаболикалық қолдау теориялық тұжырымдамасын іс жүзінде толық жүзеге асыруға мүмкін екендігін көрсетіп отыр.

**Зерттеудің мақсаты.** Жүректің ишемиялық ауруы бар

науқастарды емдегенде миокардиальды цитопротектор триметазидиннің терапевтикалық мүмкіндіктерін бағалау.

**Материал және әдістері.** Зерттеуге жүрегінің ишемиялық ауруы бар және қысылуы ФК I-III көрсететін тұрақты стенокардиясы бар 56 науқас алынды. Орташа жасы –  $57,3 \pm 0,89$  жыл. Бүкіл науқастар кешенді клиникалық-лабораториялық тексеруден өткізілді. Диагноз кәдімгі клиникалық картина, ЭКГ, биохимиялық және жалпы клиникалық зерттеу нәтижелері негізінде анықталды.

Барлық науқастарға триметазидинмен емдеуге дейін және емнен кейін екі айдан соң мынадай зерттеулер жүргізілді: жалпыклиникалық зерттеулер, стандарт жалғамдарындағы ЭКГ, орталық гемодинамика көрсеткіштерін айқындау арқылы эхокардиография.

**Нәтижелері және талқылау.** Зерттелгендер арасында ангинозды ауру жиілігінің талдамасы көрсеткендей, жүргізілген терапия арқасында шынайы түрде стенокардияның ұстап қалу саны кеміген.

Дәстүрлі антиангинальды терапияға қосымша ретінде триметазидинмен екі ай бойы емдеу нәтижесінде аз уақыт ғана әсер ететін нитраттарды қабылдау үш есеге азайды, пациенттердің берген бағасына қарағанда өмір сүру сапасы шынайы жақсарған. Негізгі топтың пациенттері терапияны жақсы көтергендерін және жанама әсерлердің болмағандығын атап өтті.

**Қорытынды.** Ишемияға қарсы ықпалының дәлелденуі, препаратты жақсы көтеруі триметазидинді жүрегінің ишемиялық ауруы бар науқастардың емін күшейту үшін миокардиальды цитопротектор ретінде кең ауқымда пайдалануға ұсынуға мүмкіндік береді.

**Негізгі сөздер:** *миокардиальды цитопротекторлар, триметазидин, жүректің ишемиялық ауруы.*

#### S U M M A R Y

Z.Zh. YENSEGENOVA, D. BOLATBAYEVA,  
A. BUZAUBAYEV, Y. KONYROV, M. TILEUKHANOVA,  
S. NAYMANOVA, G. SANBAYEVA

*Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov,  
Almaty c., Kazakhstan*

#### ABILITIES OF MYOCARDIAL CYTOPROTECTOR – TRIMETAZIDINE IN THE TREATMENT OF ISCHEMIC HEART DISEASE

Ischemic heart disease is a chronic disease characterized by absolute or relative disturbances in the blood supply to the myocar-

dium due to the heart coronary artery involvement. Trimetazidine is a “metabolic agent” for the treatment of myocardial ischemia, which does not have direct hemodynamic effects. At that, trimetazidine has the same anti-ischemic activity as well-known hemodynamically active drugs, but it is better tolerated. The ability of trimetazidine to reduce the severity of the biochemical alterations in the cells, the hemodynamic effects of ischemia and to maintain the viability of the damaged myocardium indicates the possibility of the practical implementation of the theoretical concept of the metabolic myocardial protection.

The aim of the study was to evaluate the therapeutic abilities of the myocardial cytoprotector – trimetazidine in the treatment of patients with ischemic heart disease.

**Material and methods.** The study included 56 patients with ischemic heart disease and with stable angina of FC I-III. The average age of the patients was  $57.3 \pm 0.89$  years. All the patients underwent a complete clinical and laboratory examination. The diagnosis was verified on the basis of the typical clinical picture and the results of the ECG, biochemical and clinical tests.

Before the treatment and after 2 months of the treatment with trimetazidine, all the patients underwent the following examinations: general clinical examinations, ECG in the standard leads, echocardiography with the determination of the central hemodynamic values.

**Results and discussion.** The analysis of the frequency of anginal pains among the patients examined showed that the number of angina attacks decreased significantly owing to the therapy conducted.

As a result of the two-month therapy with trimetazidine in addition to the conventional antianginal therapy, the use of short-acting nitrates decreased more than 3 times, the assessment of the life quality by the patients themselves significantly improved. The patients of the main group noticed the good tolerability of the therapy and absence of side effects.

**Conclusions.** The proven anti-ischemic efficacy and the excellent tolerability of trimetazidine allow recommending it for the wide use as a myocardial cytoprotector to enhance the effectiveness of the therapy in patients with ischemic heart disease.

**Key words:** *myocardial cytoprotectors, trimetazidine, ischemic heart disease.*

Статья поступила в редакцию 19.05.2015 г.