

ВЛИЯНИЕ ЛЕЧЕНИЯ ТРИМЕТАЗИДИНОМ НА ТЕЧЕНИЕ АРИМИЙ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ II ТИПА

Харьковский национальный медицинский университет (г. Харьков)

Данная работа является фрагментом научно-исследовательской работы кафедры физической реабилитации, спортивной медицины с курсом физического воспитания и здоровья Харьковского национального медицинского университета «Разработка, апробация и внедрение критериев оценки адаптационных возможностей и их коррекцию соответственно физическим нагрузкам, оценка физической работоспособности» № 0112U001821.

Вступление. В последнее время уделяется большое внимание препаратам, которые оказывают положительное влияние на метаболизм ишемизированного миокарда [1, 10]. Некоторые препараты этой группы, не обладая электрофизиологическими свойствами, обладают антиаритмическим эффектом, оказывая влияние на различные механизмы аритмогенеза [3, 5], включая фиброз миокарда, ремоделирование левого желудочка. Непрямые антиаритмические свойства препаратов метаболического действия служат дополнительным доводом в пользу их назначения у больных ишемической болезнью сердца, в том числе у больных с сопутствующим сахарным диабетом (СД).

Среди препаратов метаболического действия особый интерес вызывает триметазидин [7]. В последнее время этот препарат вошел в арсенал средств, которые используются для лечения больных ИБС с сопутствующим СД. Триметазидин селективно ингибирует фермент 3-кетоацил-КоАТиаолазу и вызывает частичное уменьшение β -окисления свободных жирных кислот [7, 8]. При этом отмечается усиление метаболизма глюкозы, увеличение образования АТФ, улучшение сократимости миокарда [4, 11]. У больных СД триметазидин оптимизирует миокардиальный метаболизм, восстанавливая баланс между гликолизом и окислением глюкозы [4, 11]. Это способствует более экономичному пути окисления углеводов и уменьшению проявлений ишемии. Важно подчеркнуть, что препарат оказывает и антигипоксическое цитопротекторное действие на миокард, ослабляет негативное влияние на него свободно-радикального окисления [9]. В настоящее время установлено, что свободные радикалы способствуют появлению нарушений ритма сердца и вызывают электрическую нестабильность миокарда [6]. Аритмии часто наблюдаются у больных ИБС с сопутствующим СД, особенно при наличии дисфункции миокарда [6, 10]. При развитии клинически

значимой хронической сердечной недостаточности желудочковые аритмии рассматриваются как прогностический фактор внезапной смерти [12].

Цель исследования – Изучение эффектов триметазида у больных ИБС и СД II с сопутствующими нарушениями сердечного ритма: желудочковой экстрасистолией (ЖЭ), суправентрикулярной экстрасистолией (СЭ) и мерцательной аритмией (МА).

Объект и методы исследования. Было обследовано 35 больных, среди которых у 12 регистрировалась СЭ, у 12 ЖЭ, у 11 – пароксизмальная форма МА. Возраст обследованных был от 48 до 63 лет. Исследование проводили открытым способом без назначения плацебо. Триметазидин назначался в дозе по 30 мг 3 раза в день на фоне проведения стандартной терапии, которая включала в себя нитраты, ИАПФ, дезагреганты. Исходно, а также через 3 месяца лечения проводили суточное мониторирование ЭКГ. Наряду с аритмиями, оценивали количество и длительность эпизодов ишемии миокарда по снижению сегмента S-T ниже изоэлектрической линии на 1 мм и более.

Результаты исследований и их обсуждение. Результаты обследования больных представлены в **таблице 1**.

После курса лечения триметазидином ЧСС, АДс, АДд не изменились по сравнению с исходными значениями. Количество СЭ статистически достоверно снизилось с $314,7 \pm 9,4$ до $168,8 \pm 7,6$ за сутки ($p < 0,05$). Достоверной динамики частоты пароксизмов мерцательной аритмии у больных не выявлено ($p > 0,05$). Количество желудочковых экстрасистол за сутки после лечения триметазидином снизилось с $892,7 \pm 11,7$ до $474,8 \pm 12,4$ ($p < 0,05$). Обращает на себя внимание тот факт, что терапия препаратом сопровождалась статистически достоверным снижением числа эпизодов ишемии миокарда во всех группах больных независимо от вида нарушений ритма сердца (**табл. 1**).

Важно определить характер влияния триметазида на показатели системы RAAS, липидный обмен, уровень ЭТ-1, катехоламинов и цГМФ у больных ИБС и СД II с сопутствующими нарушениями сердечного ритма.

Как видно из представленных в **табл. 2** данных, лечение триметазидином не сопровождалось значимым изменением показателей системы RAAS. Не отмечалось достоверного изменения активности

Таблиця 1

Результаты суточного мониторинга ЭКГ в динамике лечения триметазидином

Показатели	Период наблюдения	Группы больных		
		СЭ (n=10)	ЖЭ (n=11)	МА (n=10)
ЧСС, уд/мин.	До лечения	76,0±3,8	73,2±1,2	74,1±2,2
	После лечения	75,0±2,3 *p>0,05	74,4±2,4 p>0,05	72,3±3,3 p>0,05
АДс	До лечения	138,4±6,4	139,6±5,8	130,7±2,9
	После лечения	137,7±7,2 p>0,05	135,7±6,3 p>0,05	131,8±3,8 p>0,05
АДд	До лечения	76,5±2,9	72,4±3,3	71,7±1,9
	После лечения	74,3±2,3 p>0,05	71,5±2,1 p>0,05	72,8±2,2 p>0,05
Количество СЭ за сутки	До лечения	314,7±9,4	-	-
	После лечения	168,8±7,6 p<0,05	-	-
Количество ЖЭ за сутки	До лечения	-	892,7±11,7	-
	После лечения	-	474,8±12,4 p<0,05	-
Количество пароксизмов МА за сутки	До лечения	-	-	1,2±0,4
	После лечения	-	-	1,1±0,5 p>0,05
Число эпизодов снижения S-T за сутки	До лечения	4,3±0,7	4,6±0,8	3,1±0,2
	После лечения	2,1±0,6 p<0,05	2,0±0,3 p<0,05	1,6±0,4 p<0,05
Длительность эпизодов снижения S-T, мин.	До лечения	3,3±0,2	3,8±0,4	3,0±1,8
	После лечения	2,9±0,3 p>0,05	3,0±0,2 p>0,05	2,8±2,2 p>0,05

Примечание: * достоверность различий между показателями до и после лечения.

ренина плазмы, уровня альдостерона, ангиотензина II, электролитов (p>0,05) (табл. 2).

При оценке влияния триметазидина на показатели липидного обмена не удалось выявить каких-либо изменений в динамике проведения терапии (табл. 3).

На фоне лечения триметазидином не удалось выявить его влияние на уровень катехоламинов плазмы крови (табл. 4).

Терапия триметазидином не вызывала достоверного изменения уровня ЭТ-1 плазмы (табл. 5), хотя тенденция к его снижению прослеживается во всех группах больных, однако она не достигла статистически достоверной значимости.

При оценке влияния триметазидина на цГМФ было установлено, что препарат не оказывает влияния на его уровень у больных с СЭ и МА, однако наблюдалась тенденция к его увеличению у больных с ЖЭ, хотя она и не достигла статистической значимости (табл. 5).

Таблиця 2

Состояние системы RAAS у больных ИБС и СДII с сопутствующими нарушениями сердечного ритма

Показатели	Период наблюдения	Группы больных		
		1-я СЭ (n=10)	2-я ЖЭ (n=11)	3-я МА (n=10)
Активность ренина плазмы нг/мл/г ⁻¹	До лечения	4,29±0,42	6,32±0,86	6,12±0,98
	После лечения	4,31±0,31 *p>0,05	6,43±0,9 p>0,05	6,21±0,76 p>0,05
Альдостерон пг/мл	До лечения	326,3±41,2	331,8±38,7	392,7±29,4
	После лечения	327,9±56,3 p>0,05	330,8±42,9 p>0,05	397,4±31,5 p>0,05
Ангиотензин II пг/мл	До лечения	17,3±2,41	24,7±3,2	22,4±2,7
	После лечения	17,4±2,52 p>0,05	23,9±4,1 p>0,05	22,01±2,9 p>0,05
Na+ ммоль/л	До лечения	142,7±3,51	134,3±2,08	137,6±4,1
	После лечения	141,7±4,32 p>0,05	135,6±1,92 p>0,05	136,8±3,9 p>0,05
K+ ммоль/л	До лечения	4,18±0,15	3,76±0,19	3,89±0,11
	После лечения	4,19±0,18 p>0,05	3,74±0,18 p>0,05	3,85±0,14 p>0,05

Примечание: * достоверность различий между показателями до и после лечения.

Таблиця 3

Показатели липидного обмена в динамике лечения триметазидином

Показатели	Период наблюдения	Группы больных		
		1-я СЭ (n=10)	2-я ЖЭ (n=11)	3-я МА (n=10)
Общий ХС, ммоль/л	До лечения	7,14±0,19	7,21±0,26	7,08±0,17
	После лечения	7,12±0,18 *p>0,05	7,18±0,32 p>0,05	7,12±0,26 p>0,05
ТГ, ммоль/л	До лечения	2,96±0,15	3,12±0,20	2,94±0,17
	После лечения	2,98±0,18 p>0,05	3,16±0,19 p>0,05	2,98±0,21 p>0,05
ХС ЛПНП, ммоль/л	До лечения	4,61±0,16	4,94±0,19	4,79±0,14
	После лечения	4,62±0,18 p>0,05	4,92±0,18 p>0,05	4,83±0,20 p>0,05
ХС ЛПВП, ммоль/л	До лечения	1,02±0,05	0,70±0,01	0,72±0,03
	После лечения	1,03±0,04 p>0,05	0,76±0,02 p>0,05	0,73±0,05 p>0,05

Примечание: * достоверность различий до и после лечения.

При изучении влияния препарата на показатели углеводного обмена не отмечалось его достоверного влияния на уровень ИРИ и глюкозы плазмы крови (табл. 6).

Таблица 4

**Уровень катехоламинов в динамике
лечения триметазидином**

Показатели	Период наблюдения	Группы больных		
		1-я	2-я	3-я
		СЭ (n = 10)	ЖЭ (n = 11)	МА (n = 10)
Адреналин ммоль/л	До лечения	5,26 ± 0,31	5,41 ± 0,25	5,32 ± 0,28
	После лечения	5,24 ± 0,32 *p > 0,05	5,37 ± 0,29 p > 0,05	5,33 ± 0,29 p > 0,05
Норадреналин ммоль/л	До лечения	39,41 ± 2,02	40,01 ± 1,12	39,82 ± 2,01
	После лечения	38,59 ± 3,01 p > 0,05	41,02 ± 1,11 p > 0,05	37,86 ± 1,92 p > 0,05

Примечание: * достоверность различий между показателями до и после лечения.

Выводы.

1. Терапия триметазидином сопровождается урежением числа суправентрикулярных и желудочковых экстрасистол у больных ИБС и СДII.

2. Препарат не оказывает влияния на частоту пароксизмов мерцательной аритмии. Лечение триметазидином сопровождалось уменьшением выраженности ишемии миокарда.

3. Препарат не оказывает влияния на показатели углеводного, липидного обмена, состояние RAAS, цГМФ, ЭТ-1, ИРИ.

4. Антиаритмический и антиишемический эффекты препарата обусловлены в первую очередь его влиянием на внутриклеточный обмен в кардиомиоцитах.

5. Триметазидин подавляет β-окисление, ингибируя метаболизм жирных кислот, и именно это способствует более экономичному использованию кислорода при окислении углеводов и как следствие уменьшение проявления ишемии миокарда, антиаритмическое действие.

Литература

- Амосова Е. Н. Метаболическая терапия повреждения миокарда, обусловленного ишемией: новый подход к лечению ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности / Е. Н. Амосова // Украинський кардіологічний журнал. – 2000. – №4. – С. 85-92.
- Бойцов С. А. Нарушения ритма сердца при хронической сердечной недостаточности / С. А. Бойцов, М. А. Подлесов. // Сердечная недостаточность. – 2001. – № 5. – С. 1-9.
- Дощицин В. Л. Лечение аритмий сердца / В. Л. Дощицин. – М.: Медицина, 1993. – 320 с.
- Карваух Е. В. Патогенетичний аспект кардіопротекторної дії антистресових засобів / Е. В. Карваух, Л. Т. Киричок // Ліки. – 1999. – №2. – С. 7-11.
- Кушаковский М. С. Аритмии сердца. Нарушения сердечного ритма и проводимости. Руководство для врачей, 2-е изд. / М. С. Кушаковский. – СПб., 1998. – 638 с.
- Малая Л. Т. Эффективность системной тромболитической терапии острого инфаркта миокарда и критерии ее определения / Л. Т. Малая, Я. В. Дыкун, Н. П. Копица [и др.] // Клиническая медицина. – 1995. – №4. – С. 42-45.
- Метелица В. И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств / В. И. Метелица. – Москва : Бином, 2002. – С. 515-518.
- Сидоренко Б. А. Ишемия миокарда: от понимания механизмов к адекватному лечению / Б. А. Сидоренко, Д. В. Преображенский // Кардиология. – 2000. – №9. – С. 106-119.
- Сумароков А. В. Клиническая кардиология: Руководство для врачей / А. В. Сумароков, В. С. Моисеев. – М.: Универсум, 1996. – 389 с.
- Khan M. G. Cardiac drug therapy / M. G. Khan. – London : W. B. Sanders Company, 1995. – P. 149-175.
- Lopaschuk G. D. Trimetazidme inhibits fatty acid oxidation in rats / G. D. Lopaschuk, R. Kozak // J. Moll. Cell. Cardiol. – 1998. – №30. abstr A 124.

Таблица 5

**Динамика уровня ЭТ-1 и цГМФ в процессе
лечения триметазидином**

Показатели	Период наблюдения	Группы больных		
		СЭ (n = 10)	ЖЭ (n = 11)	МА (n = 10)
		ЭТ-1, нг/мл	До лечения	14,12 ± 1,07
После лечения	14,13 ± 0,84 *p > 0,05		15,84 ± 1,2 p > 0,05	15,10 ± 0,94 p > 0,05
цГМФ, нмоль/л	До лечения	6,97 ± 0,83	6,54 ± 0,67	7,01 ± 0,94
	После лечения	6,99 ± 0,91 p > 0,05	7,21 ± 0,56 p > 0,05	7,02 ± 0,88 p > 0,05

Примечание: * достоверность различий между показателями до и после лечения.

Таблица 6

Показатели углеводного обмена

Показатели	Период наблюдения	Группы больных		
		1-я	2-я	3-я
		СЭ (n = 10)	ЖЭ (n = 11)	МА (n = 10)
ИРИ, кЕД/м	До лечения	13,4 ± 0,38	15,3 ± 0,96	14,9 ± 0,74
	После лечения	12,9 ± 0,78 *p > 0,05	15,2 ± 0,84 p > 0,05	14,0 ± 0,76 p > 0,05
Глюкоза крови, ммоль/л	До лечения	6,63 ± 0,32	7,42 ± 0,41	6,96 ± 0,51
	После лечения	6,61 ± 0,28 p > 0,05	7,39 ± 0,52 p > 0,05	6,97 ± 0,29 p > 0,05

Примечание: * достоверность различий между показателями до и после лечения.

Перспективы дальнейших исследований.

Изучение влияние лечения триметазидином на течение аритмий у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа будет продолжено и изучено в последующих научных разработках.

УДК 616. 12-008. 331. 1-008. 9-053. 81

ВПЛИВ ЛІКУВАННЯ ТРИМЕТАЗІДИНОМ НА перебіг АРИМИЙ У ХВОРИХ ІХС та СДІІ

Кириченко М. П., Латогуз С. І., Латогуз Ю. І., Супрун О. В., Шапкін В. Є.

Резюме. Був вивчений ефект триметазидіну у хворих на ІХС і СДІІ з супутніми порушеннями серцевого ритму: шлуночкова, суправентрикулярна екстрасистоля і миготлива аритмія. Обстежено 35 хворих, серед яких у 12 реєструвалася суправентрикулярна екстрасистоля, у 12 шлуночкова екстрасистоля, у 11 – пароксизмальна форма миготливої аритмії. Показано, що терапія триметазидіном супроводжується зменшенням кількості суправентрикулярних і шлуночкових екстрасистол у хворих на ІХС і СДІІ. Лікування триметазидіном супроводжувалося зменшенням вираженості ішемії міокарда.

Ключові слова: аритмії, триметазидін, хронічна ішемічна хвороба серця, цукровий діабет, ліпідний обмін, вуглеводний обмін.

УДК 616. 12-008. 331. 1-008. 9-053. 81

ВЛИЯНИЕ ЛЕЧЕНИЯ ТРИМЕТАЗИДИНОМ НА ТЕЧЕНИЕ АРИМИЙ У БОЛЬНЫХ ИБС И СДІІ

Кириченко М. П., Латогуз С. И., Латогуз Ю. И., Супрун Е. В., Шапкин В. Е.

Резюме. Был изучен эффект триметазидина у больных ИБС и СДІІ с сопутствующими нарушениями сердечного ритма: желудочковая, суправентрикулярная экстрасистолия и мерцательная аритмия. Обследовано 35 больных, среди которых у 12 регистрировалась суправентрикулярная экстрасистолия, у 12 желудочковая экстрасистолия, у 11 – пароксизмальная форма мерцательной аритмии. Показано, что терапия триметазидином сопровождается урежением числа суправентрикулярных и желудочковых экстрасистол у больных ИБС и СДІІ. Лечение триметазидином сопровождалось уменьшением выраженности ишемии миокарда.

Ключевые слова: аритмии, триметазидин, хроническая ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, липидный обмен, углеводный обмен.

UDC 616. 12-008. 331. 1-008. 9-053. 81

The Effect of Treatment with Trimetazidine on for Arrhythmias in Patients with Ischemic Heart Disease and Diabetes

Kirichenko M. P., Latoguz S. I., Latoguz J. I., Suprun E. V., Shapkin V. E.

Abstract. Recently, great attention is paid to drugs that have a positive effect on the metabolism of the ischemic myocardium. Some drugs in this group, not having electrophysiological properties, possess anti-arrhythmic effect, affecting different mechanisms of aritmogenesis, including fibrosis of the myocardium, remodeling of the left ventricle. Indirect antiarrhythmic properties of products of metabolic actions serve as an additional argument in favor of their appointment in patients with ischemic heart disease, including patients with diabetes mellitus. Among the products of the metabolic actions of special interest Trimetazidine. Recently, this drug has entered the Arsenal of tools that are used for the treatment of patients with ischemic heart disease with diabetes mellitus. Trimetazidine selectively inhibits the enzyme 3-ketoacyl-CoA thiolase and causes a partial reduction of β -oxidation of free fatty acids. This observed increased glucose metabolism, improvement of myocardial contractility. Patients with diabetes mellitus trimetazidine optimizes myocardial metabolism, restoring the balance between glycolysis and the oxidation of glucose. This contributes to more economical ways of carbohydrate oxidation and reduction manifestations of ischemia. It is important to emphasize that the drug has and antihypoxic cytoprotective effect on the heart, weakens the negative influence of free-radical oxidation. It is now established that free radicals contribute to the appearance of arrhythmias and cause electrical instability of the myocardium. Arrhythmias are frequently observed in patients with coronary heart disease with diabetes mellitus, especially in the presence of myocardial dysfunction. With the development of clinically significant chronic heart failure ventricular arrhythmias are treated as prognostic factor for sudden death.

They studied the effect of trimetazidine in CHD patients and diabetes with underlying cardiac arrhythmias: ventricular, supraventricular extrasystole and atrial arrhythmia. A total of 35 patients, among whom 12 were recorded supraventricular extrasystole, 12 ventricular extrasystole, 11 paroxysmal form of atrial arrhythmia. Age of surveyed was from 48 to 63 years. The research was conducted in an open way without a prescription placebo. Trimetazidine was administered at a dose of 30 mg 3 times a day on the background of standard therapy, which included nitrates, IAPF, disaggregants. At baseline and after 3 months of treatment was performed daily monitoring of ECG. Along with arrhythmias, estimated the number and duration of episodes of myocardial ischemia reduction segment S-T below the isoelectric line to 1 mm and more. It is shown that therapy trimetazidine is accompanied by a decrease in the number of supraventricular and ventricular extrasystoles in CHD patients and diabetes. Treatment trimetazidine was accompanied by a decrease in the severity of myocardial ischemia. The drug has no effect on carbohydrate and lipid metabolism, the state of the RAAS. Antiarrhythmic and antiischemic effects of the drug due primarily to its effect on the intracellular metabolism in cardiomyocytes. Trimetazidine inhibits oxidation by inhibiting the metabolism of fatty acids, and this contributes to a more efficient use of oxygen in the oxidation of carbohydrates and as a consequence the reduction of symptoms of myocardial ischemia, anti-arrhythmic action

Keywords: arrhythmia, trimetazidine, chronic ischemic heart disease, diabetes, lipid, carbohydrate metabolism.

Рецензент – проф. Катеренчук І. П.

Стаття надійшла 11. 09. 2014 р.