

*І.І. Чубучна
Г.О. Глемба*
Л.Б. Панасюк***

*Львівський національний
медичний університет
ім. Данила Галицького
*ДЗ «Клінічна лікарня ДТГО
Львівська залізниця»
** 5 міська КЛ м. Львова*

УДК 616.12-005.4-085.22

ЗАСТОСУВАННЯ МЕТАБОЛІЧНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ

Резюме

У статті наведено літературні дані щодо можливостей використання кардіоцитопротекторів, зокрема, дигідрохлориду триметазидину в лікуванні хворих з ішемічною хворобою серця.

Ключові слова

Ішемічна хвороба серця, метаболічна терапія, дигідрохлориду триметазидин.

Ішемічна хвороба серця (ІХС) і надалі залишається однією з актуальних проблем сучасної кардіології [1]. Натепер лікування ІХС та її ускладнень базується на добре відомих класах антиішемічних препаратів, які, маючи гемодинамічний механізм дії, опосередковано впливають на ішемію міокарда. Це бета-адреноблокатори, антагоністи кальцію, нітрати та івебрадин. Але ці препарати, зменшуючи потребу міокарда в кисні, не впливають на кардіоміоцит і не спроможні захистити його від ішемії та реперфузійних пошкоджень. Тому пошук препаратів, які б попереджували або усували порушення клітинного метаболізму, оптимізували енергетичний обмін і, таким чином, підвищували ефективність лікування хворих на ІХС, залишається на сьогодні актуальним завданням.

Коли мова йде про покращання метаболізму кардіоміоцитів, мається на увазі, у першу чергу, енергетичний метаболізм міокарда.

Основними субстратами для отримання кардіоміоцитом енергії є вільні жирні кислоти (ВЖК) і глюкоза. За нормальних умов утворення макроергічних фосфатних сполук, таких як аденозинтрифосфат (АТФ) відбувається в мітохондріях аеробним шляхом, причому, на долю ВЖК припадає 60-80%, у той час як гліколітичний шлях складає 20-40%.

Кінцевим продуктом гліколізу є піруват, який у подальшому під дією піруватдегідрогенази перетворюється в ацетилкоензим А (ацетилКоА). Останній у циклі трикарбонових кислот слугує джерелом утворення АТФ з АДФ шляхом окислювального фосфорилування. Іншим джерелом ацетилКоА є ВЖК. Вони трансформуються в цитоплазмі клітини

до ацетилКоА, який шляхом активного транспортування за допомогою карнітинового механізму поступає до мітохондрій, де відбувається його бета-окислення з утворенням АТФ. Проте, для утворення однакової кількості АТФ із ВЖК необхідно на 17% більше кисню, ніж при окисленні глюкози [2].

В умовах ішемії в міокарді порушується утворення енергії та зменшуються її запаси. При зменшенні надходження кисню до кардіоміоцитів у мітохондріях окислення ВЖК проходить не повністю, у результаті чого відбувається накопичення великої кількості активованих недоокислених ВЖК (ацилкарнітин та ацилКоА) [3], які призводять до порушення цілісності мембрани кардіоміоцитів, інгібуючи утилізацію глюкози під час ішемії та реперфузії, сповільнюють швидкість продукції АТФ і блокують транспорт вже виробленої АТФ.

Ці процеси призводять до виникнення електричної нестабільності міокарда, провокуючи розвиток аритмій, активують лізосомальні ферменти та фосфоліпази, що призводить до апоптозу.

В умовах енергодефіцитного стану кардіоміоцити починають використовувати глюкозу з ендогенного глікогену, оскільки вона вже є фосфорильованою (на відміну від екзогенної глюкози) і на її утилізацію не потрібно АТФ для початкової активації. Проте, запаси глікогену в кардіоміоцитах вичерпуються досить швидко, тому виникає необхідність резервних шляхів синтезу АТФ [4]. Таким єдиним шляхом стає анаеробний гліколіз з утворенням АТФ і лактату. Під дією лактатдегідрогенази молочна кислота може окислюватися знову, утворюючи піруват, який бере участь у подаль-

ших перетвореннях. Проте, надлишок молочної кислоти призводить до тканинного лактоацидозу, який роз'єднує окислювальне фосфорилування та викликає перевантаження кардіоміоцитів іонами Ca^{2+} . Лактоацидоз активує також фосфоліпазу А2, яка обумовлює пошкодження мембран та ініціює процеси перекисного окислення ліпідів. Формується гіпоксичний тип метаболізму. Саме тому зниження вмісту внутрішньоклітинного лактату за рахунок трансформації його в піруват є ключовим моментом метаболічної терапії [5].

Одним із перших метаболічних препаратів, який використали у хворих на гострий інфаркт міокарда ще в 1962 році D. Sodi-Pallares зі співавт. була глюкозо-інсулін-калієва суміш (ГІК) [6]. Дослідження було нерандомізованим і показало позитивну динаміку перебігу хвороби та зменшення ранньої смертності. У подальших дослідженнях було доведено, що застосування суміші ГІК призводить до зменшення кількості ВЖК в ішемізованій ділянці міокарда.

Сучасний арсенал засобів метаболічної терапії у хворих з ІХС значно розширений – з цією метою застосовують дигідрохлорид триметазидину, ранолазин, мельдоній, тіотріазолін, мексикор, кверцетин, L-карнітин. Позитивною рисою вказаних препаратів є повна відсутність небажаних гемодинамічних ефектів поряд з хорошою переносимістю.

Найбільшою доказовою базою на сьогоднішній день володіють лише дигідрохлорид триметазидину та ранолазин (в Україні не зареєстрований), ефективність яких доведена для хворих зі стабільною стенокардією з метою зменшення вираженості симптомів і проявів ішемії (клас доказовості IIB) як додаткова терапія [7].

За рахунок селективного інгібування ферменту 3-кетонацил-КоФ-тіолази, дигідрохлорид триметазидину інгібує β -окислення ВЖК [9]. Він збільшує окислення пірувату та гліколітичної продукції АТФ, пригнічує вільнорадикальне окислення за рахунок гальмування накопичення лактату та розвитку ацидозу [10].

Дигідрохлорид триметазидину покращує функцію мітохондрій, прискорюючи в них відновлення окисного фосфорилування [11]. Він сприяє збереженню внутрішньоклітинної АТФ та креатинфосфату, що дозволяє підтримувати адекватний енергетичний метаболізм кардіоміоцитів [12].

Окрім порушень енергетичного балансу кардіоміоцитів, при реперфузійному пошкодженні міокарда завжди розвивається запальна реакція, при якій відбувається пошкодження ендотелію та вазоспазм, що призводять до порушень мікроциркуляції [13]. У своїх дослідженнях I. Tritto зі співавт. показав, що використання дигідрохлориду триметазидину призводить до пригнічення активації нейтрофілів, а це сприяє зменшенню проявів запальної реакції [14].

Дигідрохлорид триметазидину також інгібує відкриття мітохондріальних пор, що призводить до пригнічення вивільнення з мітохондрій проапоптозних білків, таким чином пригнічуючи апоптоз кардіоміоцитів [15].

У хворих при хронічній серцевій недостатності застосування дигідрохлориду триметазидину покращує ендотеліальну функцію, яке автори дослідження пояснюють антиоксидантними властивостями препарату [16].

Упродовж останніх років накопичені дані щодо використання дигідрохлориду триметазидину не лише при хронічній ішемічній хворобі серця, а також при гострому коронарному синдромі – як нестабільній стенокардії [17], так і при гострому інфаркті міокарда [18].

Подальші дослідження продемонстрували позитивний вплив терапії дигідрохлориду триметазидином при виконанні стрес-тесту у хворих із інфарктом міокарда – зменшувалися прояви ішемії за даними електрокардіограми та збільшувалася тривалість фізичного навантаження [19]. Його застосування покращувало показники варіабельності серцевого ритму, за даними Холтерівського моніторування [20], та загалом сприяло підвищенню якості життя хворих з інфарктом міокарда [21].

Враховуючи механізм дії дигідрохлориду триметазидину, ряд дослідників вважають за доцільне його використання з метою попередження та зменшення реперфузійного пошкодження міокарда під час інвазивних втручань на вінцевих артеріях при гострому коронарному синдромі [22, 23].

У пілотному дослідженні LIST (Limitation of Infarct Size with Trimetazidine), при якому вивчалось додаткове використання дигідрохлориду триметазидину у хворих із гострим інфарктом міокарда, підтверджено його антиішемічний ефект при проведенні первинної ангіопластики [24]. Зменшення ступеня пошкодження міокарда за рівнем тропоніну Т при проведенні інтервенційного втручання на фоні його прийому було доведено в дослідженнях L. Bonello зі співавт. [25, 26].

L. Polonski зі співавт. [27] відзначили антиангінальний ефект дигідрохлорид триметазидину безпосередньо під час проведення балонної ангіопластики.

Покращання скоротливої здатності міокарда було продемонстровано в дослідженнях A. Labrou та J.J. Peng зі співавт. [28, 29], які показали зростання фракції викиду при застосуванні дигідрохлориду триметазидину впродовж трьох місяців після проведеного інтервенційного втручання.

Зменшення ішемічного та реперфузійного пошкодження при застосуванні дигідрохлориду триметазидину під час аорто-коронарного шунтування (АКШ) було продемонстровано G.F. Martins та I. Iskesen зі співавт., про що свідчило зменшення рівнів кардіоспецифічних маркерів пошкодження таких як тропонін Т, міоглобін та МВ-фракція КФК [30, 31, 32].

Продовження застосування дигідрохлориду триметазидину після інтервенційного втручання, особливо при наявній стенокардії, зменшувало частоту нападів, потребу в нітратах, збільшувало загальний час виконання фізичного навантаження та об'єм виконаної роботи, що було показано в дослідженні TRIMPOL II (TRIMetazidine in POland) [33].

Таким чином, на сьогоднішній день накопичено достатньо даних, які дозволяють говорити про

те, що не лише вплив на атеросклеротичну бляшку за допомогою стандартної терапії статинами, дезагрегантами та інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту, але і вплив на ішемізований та реперфузійний міокард шляхом використання препаратів, які мають кардіопротекторну дію, зокрема дигідрохлориду триметазидину, може бути ефективним засобом щодо зниження розвитку несприятливих ускладнень ІХС.

Література

1. Регіональні особливості рівня здоров'я народу України. Аналітико-статистичний посібник / Під ред. Коваленка В.М., Корнацького В.М. – Київ, 2011. – 165 с.
2. Мкртчян В.Р. Тактика применения средств, улучшающих энергетический метаболизм миокарда: учебное пособие. – М., 2008. – 20 с.
3. Залеский В.Н., Гавриленко Т.И., Фильченко А.А. Апоптоз при ишемии и реперфузии миокарда // Лікарська справа. – 2002. – № 1. – С.8-15.
4. Мойбенко А.А., Досенко В.Е., Пархоменко А.Н. Эндогенные механизмы кардиопротекции как основа патогенетической терапии заболеваний сердца. – К.: Наукова думка, 2008. – 520 с.
5. Мазур И.А., Чекман И.С., Беленчиков И.Ф. и др. Метаболитотропные препараты. – Запорожье, 2007. – 309 с.
6. Sodi-Pallares D, Testelli M, Fishleder F. Effects of an intravenous infusion of a potassium-insulin-glucose solution on the electrocardiographic signs of myocardial infarction // Am. J. Cardiol. – 1962. – Vol. 9. – P. 166-181.
7. Fox K., Garcia A., Ardissino et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: full text The Task force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology // Europ. Heart J. – 2006 – V.27. – P. 1341-1281.
8. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування кардіологічних хворих/ За ред. проф. В.М. Коваленка, проф. М.І. Лутая, проф. Ю.М. Сіренка – Київ, 2011. – 96 с.
9. Lopaschuk G.D., Barr R., Thomas P.D., Dyck J.R. Beneficial effects of trimetazidine in ex vivo working ischemic hearts are due to a stimulation of glucose oxidation secondary to inhibition of long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase // Circ. Res. – 2003. – Vol. 93 (3). – P. 33-37.
10. El Banani H., Bernard M., Baetz D. et al. Changes in intracellular sodium and pH during ischemia-reperfusion are attenuated by trimetazidine. Comparison between low- and zero-flow ischemia // Cardiovasc. Res. – 2000. – Vol. 47 (4). – P. 688-696.
11. Monteiro P., Duarte A.I., Goncalves L.M. et al. Protective effect of trimetazidine on myocardial mitochondrial function in an ex-vivo model of global myocardial ischemia // Eur. J. Pharmacology. – 2004. – Vol. 503 (1-3). – P. 123-128.
12. Fragasso G., Perseghin G., De Cobelli F. et al. Effects of metabolic modulation by trimetazidine on left ventricular function and phosphocreatine/adenosine triphosphate ratio in patients with heart failure // Eur. Heart J. – 2006. – Vol. 27 (8). – P. 942-948.
13. Francischetti I., Moreno J.B., Scholz M., Yoshida W.B. Leukocytes and the inflammatory response in ischemia-reperfusion injury // Rev. Bras. Cir. Cardiovasc. – 2010. – Vol. 25 (4). – P. 575-584.
14. Tritto I., Wang P., Kuppusamy P. et al. The anti-anginal drug trimetazidine reduces neutrophil-mediated cardiac reperfusion injury // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 2005. – Vol. 46 (1). – P. 89-98.
15. Ruixing Y., Wenwu L., Al-Ghazali R. Trimetazidine inhibits cardiomyocyte apoptosis in a rabbit model of ischemia-reperfusion // Transl. Res. – 2007. – Vol. 149 (3). – P. 152-160.
16. Belardinelli R., Solenghi M., Volpe L., Purcaro A. Trimetazidine improves endothelial dysfunction in chronic heart failure: an antioxidant effect // Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28 (9). – P. 1102-1108.
17. Xiexing Chen, Mingfang Ye. Treatment of unstable angina with trimetazidine // J. Geriatr. Cardiol. – 2009. – Vol. 6. – P. 82-86.
18. The EMIP-FR Group. European Myocardial Infarction Project-Free Radicals. Effect of 48-h intravenous trimetazidine on short- and long-term outcomes of patients with acute myocardial infarction, with and without thrombolytic therapy; A double-blind, placebo-controlled, randomized trial // Eur. Heart J. – 2000. – Vol. 21 (18). – P. 1537-1546.
19. Guler N., Eryonucu B., Gunes A. et al. Effects of trimetazidine on submaximal exercise test in patients with acute myocardial infarction // Cardiovasc. Drugs Ther. – 2003. – Vol. 17 (4). – P. 371-374.
20. Ulgen M.S., Akdemir O., Toprak N. The effects of trimetazidine on heart rate variability and signal-averaged electrocardiography in early period of acute myocardial infarction // Int. J. Cardiol. – 2001. – Vol. 77 (2-3). – P. 255-262.
21. Гафурова Р.М., Абдуллаев А.А., Кадиева И.А. и др. Эффективность рамиприла, карведилола и триметазидина в улучшении качества жизни пациентов в постинфарктном периоде // Кардиология. – 2010. – № 12. – С. 15-18.
22. Barsotti A., Di Napoli P. Trimetazidine and cardioprotection during ischemia-reperfusion // Ital. Heart J. – 2004. – Vol. 5 (Suppl. 2). – P. 29-36.
23. Khan M., Meduru S., Moduru M., et al. Trimetazidine, administered at the onset of reperfusion, ameliorates myocardial dysfunction and injury by activation of p38 mitogen-activated protein kinase and akt signaling // JPET. – 2010. – Vol. 333 (2). – P. 421-429.
24. Steg P.G., Grollier G., Gally P. et al. LIST Study Group. A randomized double-blind trial of intravenous trimetazidine as adjunctive therapy to primary angioplasty for acute myocardial infarction // Int. J. Cardiol. – 2001. – Vol. 77 (2-3). – P. 263-273.
25. Bonello L., Sbragia P., Amabile N. et al. Protective effect of an acute oral loading dose of trimetazidine on myocardial injury following percutaneous coronary intervention // Heart. – 2007. – Vol. 93 (6). – P. 703-707.
26. Kuralay F., Altekin E., Yazlar A.S. et al. Suppression of angioplasty-related inflammation by pre-procedural treatment with trimetazidine // Tohoku J. Exp. Med. – 2006. – Vol. 208 (3). – P. 203-212.
27. Polonski L., Dec I., Wojnar R., Wilczek K. Trimetazidine limits the effects of myocardial ischemia during percutaneous coronary angioplasty // Curr. Med. Res. Opin. – 2002. – Vol. 18 (7). – P. 389-396.
28. Labrou A., Giannoglou G., Zioutas D. et al. Trimetazidine administration minimizes myocardial damage and improves left ventricular function after percutaneous coronary intervention // Amer. J. Cardiovasc. Drugs. – 2007. – Vol. 7 (2). – P. 143-150.
29. Peng J.J., Ma Z.M., Ren W.L. et al. Clinical outcomes of trimetazidine in patients with acute ST segment elevation myocardial infarction without ST segment resolution after primary percutaneous coronary intervention // Zhonghua Yi Xue Za Zhi. – 2009. – Vol. 89 (20). – P. 1399-1401.
30. Martins G.F., Siqueira Filho A.G., Santos J.B. et al. Trimetazidine on ischemic injury and reperfusion in coronary artery bypass grafting // Arq. Bras. Cardiol. – 2011. – Vol. 97 (3). – P. 209-216.
31. Iskesen I., Kurdal A.T., Eserdag M. et al. Trimetazidine may protect the myocardium during cardiac surgery // Heart Surg. Forum. – 2009. – Vol. 12 (3). – P. 175-179.
32. Лопатин Ю.М., Дронова Е.П. Клинико-фармако-экономические аспекты применения триметазидина модифицированного высвобождения у больных ишемической болезнью сердца, подвергнутых коронарному шунтированию // Кардиология. – 2009. – № 2. – С. 15-21.
33. Ruzyllo W., Szwed H., Sadowski Z. et al. Efficacy of trimetazidine in patients with recurrent angina: a subgroup analysis of the TRIMPOL II study // Curr. Med. Res. Opin. – 2004. – Vol. 20 (9). – P. 1447-1454.