

Д. А. Лашкул

Запорізький державний медичний університет

ВПЛИВ НА ВІДДАЛЕНИЙ ПРОГНОЗ ДОДАВАННЯ ТРИМЕТАЗИДИНУ ДО СТАНДАРТНОЇ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ СЕРЦЕВУ НЕДОСТАТНІСТЬ ІШЕМІЧНОГО ГЕНЕЗУ ЗІ ЗНИЖЕНОЮ ФРАКЦІЄЮ ВИКИДУ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА ТА НИРКОВОЮ ДИСФУНКЦІЄЮ

Хронічна серцева недостатність (ХСН) залишається одним з найпоширеніших, прогресуючих і прогностично несприятливих ускладнень серцево-судинних захворювань.

Мета дослідження – дослідити вплив комплексного лікування з додаванням триметазидину на віддалений прогноз у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка та нирковою дисфункцією.

Матеріали та методи дослідження. В дослідження включено 140 хворих (114 (81,4%) чоловіків) з ХСН ішемічного генезу, середній вік 60 (54,5–68) років. Терапія включала: інгібітори АПФ/БРА (90%), бета-блокатори (94,3%), діуретики (87,8%), статини (84,3%), антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (75%), антиагреганти (70,7%), антагоністи кальцію (14,3%), аміодарон (18,6%), івабрадін (15%). Триметазидин (Предуктал®MR, Серв'є, Франція) приймали 23 (16,4%) пацієнта у дозі 70 мг на добу. Для оцінки функції виживання використовували метод множинних оцінок Каплана-Мейера.

Результати. Аналіз результатів спостереження показав, що несприятливі серцево-судинні події (ССП) протягом періоду спостереження виникли у 92 (65,7%) хворих, серед яких – повторний фатальний ІМ у 8 (8,7%), раптова серцева смерть у 25 (27,2%) хворих, у 53 пацієнтів (57,6%) виникла необхідність у госпіталізації внаслідок декомпенсації СН, у 4 хворих (4,3%) відзначили нефатальний повторний ІМ, у 2 (2,2%) хворих нефатальний інсульт. Встановлено, що включення в терапію хворих на ХСН ішемічного генезу зі зниженою ФВ ЛШ та нирковою дисфункцією триметазидину знижує ризик виникнення кумулятивної кінцевої точки на 43% (ВР 0,57; 95% ДІ 0,34–0,95; $p=0,03$).

Висновки. За результатами трирічного спостереження за пацієнтами на ХСН ішемічного генезу зі зниженою ФВ ЛШ та нирковою дисфункцією встановлено що включення триметазидину в стандартну терапію асоціюється зі зниженням ризику розвитку кумулятивної кінцевої точки.

Ключові слова: серцева недостатність, фармакотерапія, триметазидин.

Результати епідеміологічних досліджень односторонньо свідчать про те, що хронічна серцева недостатність (ХСН) залишається одним з найпоширеніших, прогресуючих і прогностично несприятливих ускладнень серцево-судинних захворювань (ССЗ) [1]. Провідною причиною розвитку ХСН в усьому світі залишається ішемічна хвороба серця (ІХС) [2]. Незважаючи на значний прогрес в терапії ХСН за останні десятиліття, смертність від цього захворювання залишається вкрай високою. Проводиться пошук нових напрямків в лікуванні ХСН, здатних поліпшити клінічний прогноз, якість життя і прогноз хворих. З відомих в даний час міокардіальних цитопротекторів, найбільш вивченим препаратом з доведеними антиангіальною і антиішемічною діями, є триметазидин (2, 3, 4

триметоксібензіл-піперазин дигідрохлорид) модифікованого вивільнення, який реалізує свою дію на клітинному рівні і впливає безпосередньо на ішемізований кардіоміоцит. Однак місце триметазидину в терапії ХСН остаточно не визначене, незважаючи на вже велику кількість досліджень, що демонструють клінічну ефективність триметазидину при його призначенні в комплексному лікуванні ХСН і позитивний вплив на структурно-функціональні показники лівого шлуночка (ЛШ) [3].

Мета дослідження: дослідити вплив комплексного лікування з додаванням триметазидину на віддалений прогноз у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка та нирковою дисфункцією.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведене на базі відділення аритмій та серцевої недостатності Комунальної установи «Обласний медичний центр серцево-судинних захворювань» Запорізької обласної ради. Дослідження було виконано відповідно до стандартів належної клінічної практики (Good Clinical Practice) і принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження був схвалений Етичним комітетом Запорізького державного медичного університету (протокол № 6 від 20.09.2012). До включення в дослідження у всіх учасників було отримано письмову інформовану згоду. В дослідження включено 140 хворих (114 (81,4%) чоловіків) з хронічною серцевою недостатністю ішемічного ґенезу, середній вік 60 (54,5–68) років. ХСН діагностували і оцінювали згідно Рекомендацій з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2012) Асоціації кардіологів України та Української Асоціації фахівців з серцевої недостатності, систолічну дисфункцію визначали при фракції викиду ЛПШ $\leq 45\%$ [2]. Етіологією ХСН у 115 (82,1%) хворих було поєднання ІХС та ГХ, у 25 (17,9%) – ІХС. Хронічну серцеву недостатність 2 функціонального класу (ФК) діагностовано у 27 (19,3%) хворих, 3 ФК – у 98 (70%), 4 ФК – у 15 (10,7%) пацієнтів. Інфаркт міокарда в анамнезі був у 106 (75,7%) хворих. Швидкість клубочкової фільтрації розраховували за формулою MDRD (Modification of Diet in Renal Disease). Комплексна терапія включала: інгібітори АПФ/БРА (90%), бета-блокатори (94,3%), діуретики (87,8%), статини (84,3%), антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (75%), антиагреганти (70,7%), антагоністи кальцію (14,3%), аміодарон (18,6%), івабрадін (15%). Триметазидин (Предуктал MR[®], Серв'є, Франція) приймали 23 (16,4%) пацієнта у дозі 70 мг на добу.

В якості твердих клінічних кінцевих точок враховувалися всі фатальні і нефатальні атеротромботичні події, включаючи повторний ІМ, ішемічний інсульт і раптову серцеву смерть, всі випадки СН і госпіталізації в зв'язку з цією причиною, зареєстровані протягом 3 років після підписання інформованої згоди.

Статистична обробка проводилася за допомогою пакету статистичних програм «Statistica 6.0» (пакет StatSoft Inc, США, № ліцензії AXXR712D833214FAN5). Всі дані представлені в вигляді середнього значення (M), стандартного відхилення ($\pm SD$), медіани (Me), міжквартильного інтервалу (МКІ). Для оцінки функції виживання використовували метод множинних оцінок Каплана-Мейера. Для порівняння виживання в групах використовувався лог-ранговий тест. Відмінності вважали достовірними при значеннях $p < 0,05$.

Результати дослідження

Загальна характеристика пацієнтів, що прийняли участь у дослідженні, представлена у таблиці 1. Аналіз результатів спостереження показав, що несприятливі серцево-судинні події (ССП) протягом періоду спостереження виникли у 92 (65,7%) хворих, серед яких – повторний фатальний ІМ у 8 (8,7%), раптова серцева смерть у 25 (27,2%) хворих, у 53 пацієнтів (57,6%) виникла необхідність у госпіталізації внаслідок декомпенсації СН, у 4 хворих (4,3%) відзначили нефатальний повторний ІМ, у 2 (2,2%) хворих нефатальний інсульт. Порівняльний аналіз встановив, що в групі пацієнтів з ССП частіше зафіксована ФП ($p=0,007$), паління ($p=0,01$), більш виражена задишка за шкалою Борга ($p=0,0001$), нижче офісний САТ ($p=0,02$), вище ЧСС ($p=0,01$). Аналіз лабораторних маркерів виявив більш високий рівень NTproBNP ($p=0,007$), макроальбумінурії ($p=0,03$) та нижчу ШКФ ($p=0,05$).

В нашому дослідженні встановлено, що у хворих на ХСН ішемічного ґенезу зі зниженою ФВ ЛПШ та нирковою дисфункцією включення в комплексну терапію триметазидину (рис. 1) знижує ризик виникнення кумулятивної кінцевої точки на 43% (ВР 0,57; 95% ДІ 0,34–0,95; $p=0,02$), за рахунок впливу на виникнення раптової серцевої смерті (ВР 0,51; 95% ДІ 0,22–1,22), госпіталізації в наслідок декомпенсації серцевої недостатності (ВР 0,58; 95% ДІ 0,29–1,13), атеротромботичних подій (ВР 0,45; 95% ДІ 0,12–1,74).

Обговорення

В даний час в патогенезі ХСН провідна роль відводиться гіперактивації нейрогормональних систем симпатико-адреналової системи (САС), ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), блокада і інгібування активності яких виявилися настільки клінічно ефективними, що препарати групи іАПФ і β -адреноблокаторів стали стандартом лікування хворих ХСН [1]. Однак, сучасні дослідження показали, що при ХСН в умовах хронічної тканинної гіпоксії крім нейрогуморальних розладів існують і інші адаптаційно-деадаптаційні процеси, які надають істотний вплив на кардіоміоцити і міокард в цілому, тим самим сприяють змінам структури і функції серця як насоса і прогресуванню захворювання. Препарати з антигіпоксантами і антиоксидантною фармакологічною спрямованістю відносять до коректорів метаболізму або цитопротекторів, зокрема до такої групи лікарських засобів відноситься триметазидин [4]. Його метаболічний ефект досягається за рахунок пригнічення активності довголанцюгової 3-кетואцилкоензим-А-тіолази – ферменту, який бере участь в процесі β -окислення, що сприяє уповільненню окислення вільних жирних кислот і підвищенню

Загальна характеристика хворих на ХСН ішемічного генезу
залежно від досягнення кумулятивної кінцевої точки

Показник, одиниці виміру	Загальна когорта (n=140)	Пацієнти з ССП (n=92)	Пацієнти без ССП (n=48)	P 3-4
Вік, роки	60,6±8,8	61,6±9,8	58,7±6,2	0,07
Чоловіки, n (%)	114 (81,4)	74 (80,4)	40 (83,3)	0,67
АГ, n (%)	115 (82,1)	73 (79,3)	42 (87,5)	0,23
ІМ в анамнезі, n (%)	106 (75,7)	69 (75,0)	37 (77,1)	0,78
ФП, n (%)	47 (33,6)	38 (41,3)	9 (18,7)	0,007
Паління, n (%)	32 (22,8)	27 (29,3)	5 (10,4)	0,01
Дисліпідемія, n (%)	112 (80)	71 (77,2)	41 (85,4)	0,25
ЦД, n (%)	33 (23,6)	21 (22,8)	12 (25)	0,77
ФК ХСН III-IV, n (%)	113 (80,7)	78 (84,8)	35 (72,9)	0,09
Шкала Борга, бали	6,2±1,7	6,7±1,7	5,4±1,6	<0,0001
САТ, мм рт.ст.	129,7±21,2	126,7±19,8	135,4±22,9	0,02
ДАТ, мм рт.ст.	82,4±12,5	81,1±12,7	85,0±11,8	0,08
ЧСС, уд/хв	86,5±17,4	89,1±16,8	81,5±17,6	0,01
ІМТ, кг/м ²	29,8±5,6	29,9±5,9	29,4±5,2	0,62
ШКФ, мл/хв/1,73м ²	70,3±15,5	68,5±16,4	73,8±13,3	0,05
Креатинін, ммоль/л	99,1±19,8	101,4±21,1	94,8±16,3	0,06
NT-proBNP, пг/мл	524,4 (228,2-747,1)	582,3 (368,1-995,1)	205,5 (160-228,2)	0,007
Макроальбумінурія, n (%)	55 (39,3)	42 (45,6)	13 (27,1)	0,03
ФВ, %	34,7±7,2	32,8±7,4	38,3±4,9	<0,0001
Лікування, n (%)				
Бета-блокатори	132 (94,3)	87 (94,6)	45 (93,7)	0,84
ІАПФ/БРА	115/11 (90)	76/6 (89,1)	39/5 (91,7)	0,63
Діуретики	123 (87,8)	81 (88,0)	42 (87,5)	0,92
Статини	118 (84,3)	73 (79,3)	45 (93,7)	0,04
АМР	105 (75)	76 (82,6)	29 (60,4)	0,007
Антиагреганти	99 (70,7)	61 (66,3)	38 (79,2)	0,11
Дігосин	26 (18,6)	21 (22,8)	5 (10,4)	0,07
Аміодарон	26 (18,6)	18 (19,6)	8 (16,7)	0,68
Триметазидин	23 (16,4)	10 (10,8)	13 (27,1)	0,01
Івабрадін	21 (15)	16 (17,4)	5 (10,4)	0,27
Антагоністи кальцію	20 (14,3)	12 (13,0)	8 (16,7)	0,74

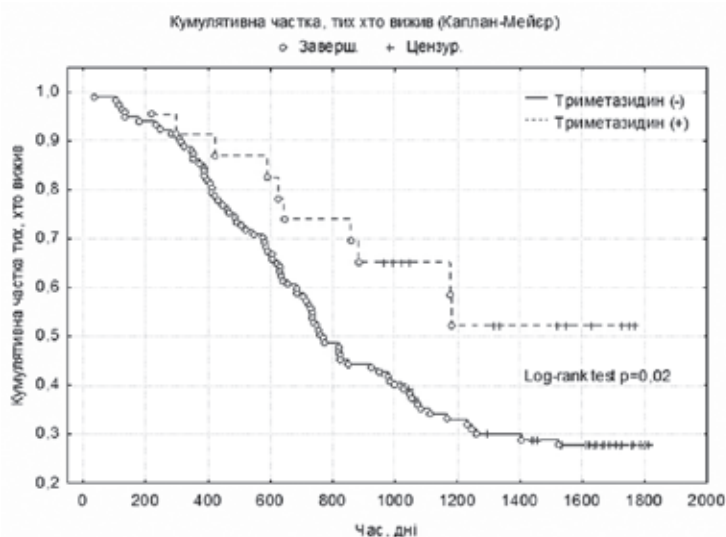


Рис. 1. Кумулятивна виживаність без розвитку серцево-судинних подій серед хворих на ХСН ішемічного генезу зі зниженою ФВ ЛШ та ниркову дисфункцію в залежності від додавання в комплексну терапію триметазидину

окислення глюкози. Триметазидин не тільки покращує клітинний метаболізм, але також надає цитопротекторний ефект за рахунок зниження внутрішньоклітинного накопичення іонів натрію і кальцію і захищає клітинну мембрану від надлишку іонів водню [3].

Триметазидин не входить в першу лінію лікування ХСН, проте він має досить добре задокументований вплив на поліпшення систолічної та діастолічної функції лівого шлуночка, хоча спланованих великих контрольованих досліджень бракує [4]. Ряд наявних публікацій продемонстрували поліпшення толерантності до фізичного навантаження, якості життя, зменшення функціонального класу серцевої недостатності, підвищення ФВ лівого шлуночка що визначена за допомогою радіоізотопних методів [5].

До теперішнього часу у великих контрольованих дослідженнях не отримана відповідь на питання чи зменшує триметазидин загальну смертність пацієнтів з ХСН. Аналіз результатів нашого дослідження протягом трьох років за хворими на ХСН ішемічного генезу з нирковою дисфункцією виявив, що включення в стандартну терапію триметазидину знижує ризик виникнення кумулятивної кінцевої точки на 43%. Ці дані узгоджуються з результатами аналізу дослідження Villa Pinid'Abruzzo Trimetazidine Trial який показав, що в порівнянні з використанням тільки традиційної терапії, додавання триметазидину значно скоротило ризик госпіталізації в зв'язку із загостренням СН (на 47%; $p=0,002$) і загальну смертність (на 56%; $p=0,0047$) після 48 місяців спостереження, але мала кількість пацієнтів не дозволила зробити висновки на широку популяцію [6]. У 2011 році Gao D. та ін. [7] опублікували мета-аналіз, який охоплює 17 рандомізованих досліджень, проведені в період з 1966 по травень 2010 року і включає в загальній складності 955 пацієнтів на ХСН. В порівнянні з плацебо, введення триметазидину було пов'язане з підвищен-

ням толерантності до фізичного навантаження, функціонального класу за NYHA, поліпшенням ФВ. Крім того, застосування триметазидину знизило ризик кардіоваскулярних подій і госпіталізацій (ВР 0,42; 95% ДІ 0,30–0,58, $p=0,00001$), а найголовніше, зниження загальної смертності (ВР 0,29, 95% ДІ 0,17–0,49, $p=0,00001$), що також узгоджується з даними, отриманими в нашому дослідженні. Ці результати були підтверджені в багатоцентровому ретроспективному дослідженні Fragasso G. та ін. (2013) за участю 669 хворих на ХСН. Додавання триметазидину до стандартної терапії пов'язано зі зменшенням частоти серцево-судинної госпіталізації (ВР 0,524, 95% ДІ 0,352–0,781, $p=0,001$), серцево-судинної смертності (ВР 0,072, 95% ДІ 0,019–0,268, $p=0,0001$), а також загальної смертності (ВР 0,102, 95% ДІ 0,046–0,227, $p=0,0001$) [8].

Отже, можна припустити, що ефективність триметазидину у хворих на ХСН ішемічного генезу обумовлена зміною морфофункціонального стану ішемізованих кардіоміоцитів, блокадою окислення вільних жирних кислот, зменшенням пошкодження клітинної мембрани, утворення вільних радикалів і внутрішньоклітинного ацидозу [3].

Висновки

За результатами трирічного спостереження за пацієнтами на ХСН ішемічного генезу зі зниженою ФВ ЛШ та нирковою дисфункцією встановлено що включення триметазидину в стандартну терапію асоціюється зі зниженням ризику розвитку кумулятивної кінцевої точки (ВР 0,57; 95% ДІ 0,34–0,95; $p=0,03$).

Перспективним є подальше вивчення ефективності додавання триметазидину в стандартну терапію хронічної серцевої недостатності ішемічного генезу зі зниженою фракцією викиду ЛШ на більшій когорті пацієнтів.

Список літератури

1. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure / P. Ponikowski, A. Voors, S. Anker et al. // *Eur Heart J.* – 2016. – 37 (27). – P. 2129–2200
2. Рекомендації з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності / Л. Г. Воронков, К. М. Амосова, А. Е. Багрій та ін. // *Серцева недостатність.* – 2012. – № 3. – С. 60–96.
3. McCarthy C. The role of trimetazidine in cardiovascular disease: beyond an anti-anginal agent / C. McCarthy, K. Mullins, D. Kerins // *European Heart Journal. Cardiovascular Pharmacotherapy.* – 2015. – Vol. 2 (4). – P. 266–272.
4. Chrusciel P. Defining the Role of Trimetazidine in the Treatment of Cardiovascular Disorders: Some Insights on Its Role in Heart Failure and Peripheral Artery Disease // P. Chrusciel, J. Rysz, M. Banach // *Drugs.* – 2014. – Vol. 74. – P. 971–980.
5. Fragasso G. A randomized clinical trial of trimetazidine, a partial free fatty acid oxidation inhibitor in patients with heart failure / G. Fragasso, A. Pallosi, P. Puccetti et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2006. – Vol. 48. – P. 992–998.
6. Di Napoli P. Trimetazidine and reduction in mortality and hospitalization in patients with ischemic dilated cardiomyopathy: a post hoc analysis of the Villa Pinid'Abruzzo Trimetazidine Trial / P. Di Napoli, P. Di Giovanni, M. A. Gaeta et al. // *J Cardiovasc Pharmacol.* – 2007. – Vol. 50. – P. 585–589.
7. Gao D. Trimetazidine: a metaanalysis of randomised controlled trials in heart failure / D. Gao, N. Ning, X. Niu et al. // *Heart.* – 2011. – Vol. 97. – P. 278–286.
8. Fragasso G. Effect of partial fatty acid oxidation inhibition with trimetazidine on mortality and morbidity in heart failure: results from an International Multicentre Retrospective Cohort. study / G. Fragasso, G. Rosano, S. H. Baek et al. // *Int J Cardiol.* – 2013. – Vol. 163. – P. 320–325.

Стаття надійшла до редакції 17.09.2016

Д. А. Лашкул

Запорожский государственный медицинский университет

ВЛИЯНИЕ НА ОТДЕЛЕННЫЙ ПРОГНОЗ ДОБАВЛЕНИЯ ТРИМЕТАЗИДИНА К СТАНДАРТНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ИШЕМИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА СО СНИЖЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА И ПОЧЕЧНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остается одним из самых распространенных, прогрессирующих и прогностически неблагоприятных осложнений сердечно-сосудистых заболеваний.

Цель исследования – изучить влияние комплексного лечения с добавлением триметазидина на отдаленный прогноз у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза со сниженной фракцией выброса левого желудочка и почечной дисфункцией.

Материалы и методы исследования. В исследование включено 140 больных (114 (81,4%) мужчин) с ХСН ишемического генеза, средний возраст 60 (54,5–68) лет. Терапия включала: ингибиторы АПФ/БРА (90%), бета-блокаторы (94,3%), диуретики (87,8%), статины (84,3%), антагонисты минералокортикоидных рецепторов (75), антиагреганты (70,7%), антагонисты кальция (14,3%), амиодарон (18,6%), ивабрадин (15%). Триметазидин (Предуктал[®]MR, Сервье, Франция) принимали 23 (16,4%) пациента в дозе 70 мг в сутки. Для оценки функции выживания использовали метод множественных оценок Каплана-Мейера.

Результаты. Анализ результатов наблюдения показал, что неблагоприятные сердечно-сосудистые события (ССП) в течение периода наблюдения возникли у 92 (65,7%) больных, среди которых – повторный фатальный инфаркт миокарда у 8 (8,7%), внезапная сердечная смерть у 25 (27,2%) больных, у 53 пациентов (57,6%) возникла необходимость в госпитализации вследствие декомпенсации СН, у 4 больных (4,3%) отметили нефатальный повторный инфаркт миокарда, у 2 (2,2%) больных нефатальный инсульт. Установлено, что включение в терапию больных ХСН ишемического генеза со сниженной ФВ ЛЖ и почечной дисфункцией триметазидина снижает риск возникновения кумулятивной конечной точки на 43% (ВР 0,57; 95% ДИ 0,34–0,95; $p=0,03$).

Выводы. По результатам трехлетнего наблюдения за пациентами с ХСН ишемического генеза с пониженной ФВ ЛЖ и почечной дисфункцией установлено, что включение триметазидина в стандартную терапию ассоциируется со снижением риска развития кумулятивной конечной точки.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, фармакотерапия, триметазидин.

D. A. Lashkul

Zaporizhzhia State Medical University

THE EFFECT ON LONG-TERM PROGNOSIS TRIMETAZIDINE ADDITION TO STANDARD PHARMACOTHERAPY OF PATIENTS WITH ISCHEMIC CHRONIC HEART FAILURE WITH REDUCED EJECTION FRACTION AND RENAL DYSFUNCTION

Chronic heart failure (CHF) is one of the most common, progressive and prognostically adverse complications of cardiovascular disease.

The aim to investigate the effect of complex treatment with the addition of trimetazidine on long-term prognosis in patients with ischemic chronic heart failure with reduced ejection fraction and renal dysfunction.

Materials and methods. The study involved 140 patients (114 (81.4%) men) with ischemic chronic heart failure, mean age 60 (54.5–68) years. Therapy included: ACE inhibitors/ARBs (90%), beta blockers (94.3%), diuretics (87.8%), statins (84.3%), antagonists mineralocorticoid receptor (75%), antiplatelet agents (70.7%), calcium antagonists (14.3%), amiodarone (18.6%), ivabradin (15%). Trimetazidine (Preductal[®]MR, Servier, France) receiving 23 (16.4%) patients at a dose of 70 mg per day. The cumulative survival curves were constructed with the use of the Kaplan-Meier method and groups were compared with the log-rank test.

Results. Analysis of the observations showed that adverse cardiovascular events (ACE) during the observation period occurred in 92 (65.7%) patients, among them – the re-fatal myocardial infarction in 8 (8.7%), sudden cardiac death in 25 (27.2%) patients, 53 patients (57.6%) was necessary to hospitalization due to HF decompensation in 4 patients (4.3%) reported non-fatal reinfarction in 2 (2.2%) patients with non-fatal stroke. Found that inclusion in the therapy of patients with ischemic heart failure with reduced left ventricular ejection fraction and renal dysfunction trimetazidine reduces the risk of cumulative endpoint by 43% (RR 0.57; 95% CI 0.34–0.95; p=0.03).

Conclusions. As a result of the three-year follow-up of patients with ischemic heart failure with reduced left ventricular ejection fraction and renal dysfunctions found that the adding of trimetazidine in the standard therapy was associated with reduced risk of cumulative endpoint.

Keywords: heart failure, drug therapy, trimetazidine.