

В.И. КУЗНЕЦОВ,
С.А. ЧОРБИНСКАЯ,
С.С. ВЯЛОВ,
Д.Н. УРАЛЬЦЕВ,
И.С. ВЯЛОВ

РУДН,
Поликлиника № 1
УД Президента РФ, Москва

Ангиозил® ретард в лечении и профилактике аритмий

Несмотря на прилагаемые мировым медицинским сообществом усилия, направленные на снижение показателей сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, кардиологическая патология остается одной из основных причин смерти населения во всем мире. Ведущей причиной уже длительное время остается ишемическая болезнь сердца (ИБС).

Именно эта патология чаще, чем другие заболевания является этиологическим фактором возникновения аритмий. При рассмотрении аритмий наиболее удобным является подход их разделения на *желудочковые* и *наджелудочковые*.

Желудочковые экстрасистолии являются самым распространенным и одновременно наиболее неблагоприятным видом желудочковых аритмий при оценке прогноза. Поэтому весьма актуальны все вопросы, касающиеся нарушений ритма сердца, этиологическим фактором которых становится ИБС.

У 85% больных ИБС (по данным

холтеровского мониторирования) имеются различные нарушения ритма и проводимости, из которых наиболее распространенными являются желудочковые аритмии, возникающие у 90-95% этих больных. Нередко желудочковые экстрасистолии являются предшественниками фатальных аритмий – желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков и внезапной смерти. У больных с различными формами желудочковой экстрасистолии наличие ишемии миокарда может провоцировать и ускорять развитие аритмий со злокачественным течением.

Наряду с остальными формами нарушения ритма у больных ИБС наблюдается также желудочковая парасистолия. Прогноз при наличии желудочковой парасистолии и ИБС в настоящее время обсуждается, но очевидной является опасность сочетания этих патологий. Это связано с возможностью возникновения желудочковых экстрасистол на фоне парасистолии и развитием на этом фоне фатальной желудочковой аритмии или фибрилляции желу-

дочков.

Несмотря на успехи в разработке и применении новых антиаритмических препаратов, фармакотерапия нарушений ритма сердца остается сложной задачей. Клиническая практика последнего десятилетия наглядно продемонстрировала, что не всегда новые лекарственные средства имеют преимущества перед хорошо зарекомендовавшими себя и ранее испытанными препаратами.

В настоящее время существует 4 класса антиаритмических препаратов. Известно, что антиаритмические препараты IA, IC и III класса, которые применяют в настоящее время для лечения аритмий у больных ИБС, не всегда оказываются эффективными. Их применение не приводит к достоверному уменьшению количества приступов желудочковых аритмий. При детальном изучении больных с желудочковыми аритмиями ответ на лечение (снижение числа приступов) колеблется по данным разных авторов от 32 до 56%.

Больные с тяжелым течением основного заболевания или с развившимися осложнениями отвечают на лечение в еще меньшем количестве случаев. При лечении данной категории больных необходимо учитывать «тяжесть» препаратов из-за возможности развития побочных эффектов и дальнейшего ухудшения состояния. Также необходимо учитывать особенности дозирования препаратов. Как известно, низкие дозы не во всех случаях оказывают клинически

Сложившая в области лечения аритмий ситуация стимулирует к постоянному поиску нового препарата для эффективной терапии. Уникальные свойства препарата Ангиозил® ретард позволяют без опасений применять его в качестве важного компонента терапии ИБС, в том числе у больных с сопутствующей патологией (артериальная гипертензия, бронхиальная астма, заболевания почек). Цитопротективное действие триметазидина позволяет клетке сохранять свою функцию в условиях сниженной доставки кислорода.

значимый эффект, а высокие дозы могут спровоцировать развитие более тяжелой формы аритмии и возникновение побочных эффектов. Это подтверждается и данными многоцентровых контролируемых исследований последних лет. Так, отмечается увеличение частоты внезапной смерти при применении антиаритмических препаратов I и III классов на фоне улучшения клинической картины и купирования приступа аритмии.

Сложившаяся в области лечения аритмий ситуация стимулирует к постоянному поиску нового препарата для эффективного лечения. Неоднократно предпринимались попытки использования препаратов, у которых наблюдался антиаритмический эффект как дополнительный. Проводились исследования применения в целях профилактики и лечения аритмических приступов таких групп препаратов, как ингибиторы АПФ, нитраты и другие. Опосредованный антиаритмический эффект способны оказывать транквилизаторы, нейролептики и антидепрессанты.

Некоторые из указанных групп препаратов были эффективны, но не могли использоваться в широкой практике либо из-за развития нежелательных эффектов, либо из-за невозможности применения у больных с ИБС. Таким образом, все эти работы не привели к достоверному эффективному снижению количества приступов аритмий и завершились на стадии эксперимента.

В литературе мы не встретили работ, посвященных исследованию эффективности цитопротекторов у больных ИБС с экстрасистолией и парасистолией.

Действие триметазидина основано на торможении процесса окисления жирных кислот в митохондриях. В работах ряда физиологов и биохимиков доказано, что при окислении свободных жирных кислот сердце для своего энергетического обеспечения использует на 17% больше кислорода, чем при окислении глюкозы. Становится очевидным преимущество перево-

Таблица 1. Характеристика пациентов		
Показатель	Количество пациентов	
	человек	%
Количество	40	100
Возраст	48-65	56,3 ± 4,5
Стенокардия напряжения I-III ФК	40	100
Аортокоронарное шунтирование в анамнезе	7	17,5
Анамнез инфаркта миокарда	19	47,5
Артериальная гипертензия	28	70
Нарушения ритма сердца:	40	100
желудочковая экстрасистолия	26	65
наджелудочковая экстрасистолия	11	27,5
наджелудочковая тахикардия	17	42,5

да работы сердца в условиях ишемии к аэробному (кислородному) окислению глюкозы и торможению окисления жирных кислот. Такое изменение метаболизма позволяет сердцу более эффективно использовать кислород, которого в миокарде при ИБС недостаточно. Эффективное использование кислорода миокардом в условиях ишемии позволяет уменьшить повреждение кардиомиоцитов.

Ведущей причиной возникновения аритмий различного механизма и локализации является изменение поляризации вследствие ишемического повреждения кардиомиоцитов. Защита клеток от повреждения уменьшает нарушение процессов поляризации и деполяризации и, как было установлено авторами, предотвращает развитие аритмий.

При этом лечение больных стенокардией напряжения триметазидином уменьшает частоту болевых приступов, повышает толерантность к физической нагрузке и, как следствие, снижает потребность в нитратах. В отличие от других групп препаратов, использующихся в лечении ИБС, триметазидин не снижает АД (нитраты), не снижает ЧСС (β-блокаторы). Эти своего рода уникальные свойства препарата в отличие от большинства антиангинальных препаратов позволяют без опасений применять его в качестве важного компонента терапии, в том числе у больных с сопутствующей патологией (артериальная гипертензия, бронхиальная астма, заболелания почек). Цитопротективное

действие триметазидина позволяет клетке сохранять свою функцию в условиях сниженной доставки кислорода.

Назначение больным ИБС с нарушениями ритма сердца миокардиального цитопротектора Ангиозил® ретард (триметазидина) в дозе 35 мг 2 р/сут в комбинации со стандартной антиангинальной терапией в течение одного месяца приводит к достоверному уменьшению числа желудочковых экстрасистол, наджелудочковой экстрасистолии, а также эпизодов пароксизмальной наджелудочковой тахикардии.

Целью работы явилось исследование эффективности, безопасности и переносимости препарата **Ангиозил® ретард** (триметазидин, ретардированная форма) («Сотекс») при лечении и профилактике аритмий у больных стабильной стенокардией с различными нарушениями ритма сердца при использовании суточного мониторинга ЭКГ в качестве метода контроля.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для проведения исследования было набрано 2 группы пациентов – опытная и контрольная. Контрольная группа включала сопоставимую по всем показателям выборку пациентов, при лечении которых не



Таблица 2. Критерии оценки результатов лечения препаратом Ангиозил® ретард (триметазидин)

Результат	
Положительный	Отрицательный
Уменьшение общего количества экстрасистол на 70% в покое и при физической нагрузке	Увеличение общего числа желудочковых экстрасистол более чем в 2 раза
Предупреждение повторных приступов аритмии в течение суток	Увеличение общего числа парных желудочковых экстрасистол более чем в 4 раза
Уменьшение количества эпизодов депрессии сегмента ST на 30%	Увеличение числа эпизодов приступов аритмии более чем в 10 раз
Уменьшение интенсивности субъективных ощущений	Появление новых морфологических вариантов

использовался исследуемый препарат. В исследование включено 40 больных – мужчины в возрасте от 48 до 65 лет, в среднем $56,3 \pm 4,5$ лет (таблица 1). Все больные страдали ишемической болезнью сердца, стабильной стенокардией I-III ФК, протекающей с различными нарушениями сердечного ритма. Из них 7 перенесли операцию аортокоронарного шунтирования в сроки от 2 до 12 мес. В прошлом 19 пациентов перенесли инфаркт миокарда. У 28 больных диагностирована артериальная гипертония, у 3 – недостаточность кровообращения I стадии. Среди нарушений сердечного ритма у 26 была желудочковая экстрасистолия различной степени градации по В. Lown и соавт., у 17 – пароксизмальная наджелудочковая тахикардия, у 11 – частая предсердная экстрасистолия. Длительность аритмии от 6 до 8 лет. Пациенты наблюдались в течение 1-1,5 мес.

При включении в исследование всем больным проводились электрокардиография покоя в динамике, лабораторные исследования крови (липидный спектр, электролиты, глюкоза, кардиотропные ферменты). В ходе исследования указанные параметры двукратно контролировались и не менее 3 раз проводилось холтеровское мониторирование.

При необходимости проводилась коррекция антиангинальной терапии, включающей нитраты, β -адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, антагонисты кальция, дезагреганты. Больным с сохраняющимися частыми приступами аритмии (по данным повторного холтеровского мониторирования, в опытной группе) к получаемой антиангинальной терапии дополнительно назначался Ангиозил® ретард (триметазидин) в дозе по 35 мг 2 раза в сутки. Контрольное холтеровское мониторирование проводилось через месяц проведения такой комбинированной терапии.

Учитывалось количество жалоб на перебои и эпизодов болей за неделю до поступления, за период первых 7-10 дней назначения триметазидина и за последнюю неделю наблюдения на фоне комбинированной терапии с триметазидином, а также среднее число эпизодов болей и перебоев в сутки за указанные периоды.

Эффект применения препарата Ангиозил® ретард считали положительным при уменьшении общего количества экстрасистол на 70% как в покое, так и при физической нагрузке, при предупреждении повторных приступов аритмии в течение суток, при уменьшении количества эпизодов депрессии

сегмента ST на 30%, уменьшении интенсивности субъективных ощущений «перебоев в работе сердца». Действие триметазидина считали неэффективным в случаях увеличения общего числа желудочковых экстрасистол более чем в 2 раза, парных желудочковых экстрасистол более чем в 4 раза, увеличения числа эпизодов приступов аритмии более чем в 10 раз, появления новых морфологических вариантов аритмии (таблица 2).

В процессе курсового лечения каждые 5-7 суток определяли по данным ЭКГ продолжительность интервала PQ и комплекса QRS, считая важнейшим показателем безопасности применяемой дозы препарата Ангиозил® ретард длительность комплекса QRS, увеличение которого свыше 50% считалось недопустимым. Результаты исследования обработаны методами вариационной статистики с определением достоверности различий по критерию Стьюдента. Проводилось сравнение опытной и контрольной групп. Статистическая обработка производилась в программе SPSS 12.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В опытную группу в исследование было включено 26 (65%) пациентов с желудочковой экстрасистолией. Почти все больные с желудочковыми аритмиями имели высокую степень градации по В. Lown и соавт. После окончания лечения препаратом Ангиозил® ретард положительный результат наблюдался у 22 (84,6%) пациентов и сопровождался уменьшением числа одиночных желудочковых экстрасистол на 26-74% (в среднем на 47,5%). При этом

Достоверное уменьшение числа различных нарушений ритма сердца через месяц после добавления к общепринятой антиангинальной терапии триметазидина (Ангиозил® ретард) наблюдалось у больных со всеми видами аритмий. Новые морфологические варианты аритмий не возникли ни у одного из пациентов.

необходимо помнить, что уменьшение желудочковых экстрасистол на 70% считается хорошим антиаритмическим эффектом.

Парные желудочковые экстрасистолы исходно наблюдались у 20 (77%) больных. К моменту окончания исследования количество парных желудочковых экстрасистол уменьшилось у каждого больного в среднем на 38,2%. У 2 больных парные желудочковые экстрасистолы исчезли вообще, у 1 пациента не было ответа на лечение. Оценивая всю группу обследуемых, положительного результата достигли 14 (70%) пациентов с этой формой аритмии.

Групповые желудочковые экстрасистолы – (3-5 экстрасистол подряд) – наблюдались у 3 больных до лечения препаратом Ангиозил® ретард. У 1 из них (33%) она к концу лечения триметазидином полностью исчезла, у 2 уменьшилась на 82,9%. Результаты применения триметазидина при групповых желудочковых экстрасистолах в данном исследовании расценены как положительные и подлежат дальнейшему исследованию из-за небольшого объема выборки.

Частота желудочковых аритмий высоких градаций после лечения триметазидином уменьшилась с 63,2 до 44,6%. Таким образом, была отмечена выраженная тенденция к уменьшению числа желудочковых экстрасистол высоких градаций в ходе лечения препаратом Ангиозил® ретард.

Одиночная предсердная экстрасистолия была определена у 11 (27,5%) больных. Уменьшение частоты предсердных экстрасистол в среднем на 45,6% наблюдалось у 11 (100%) больных через месяц антиангинальной комбинированной терапии с применением триметазидина.

Групповая предсердная экстрасистолия диагностирована при обследовании у 9 из 40 больных. У 4 (44,4%) из них после месяца лечения препаратом Ангиозил® ретард предсердная экстрасистолия полностью исчезла, у 5 человек уменьшилась. Таким образом, по-

Таблица 3. Количество нарушений ритма сердца до и после лечения препаратом Ангиозил® ретард (p < 0,05)			
Нарушение ритма	До лечения	После лечения	Среднее уменьшение, %
Желудочковые экстрасистолы, n = 26 (65%)			
Одиночные	529 ± 127,4	376,4 ± 52,8	28,92
Парные	35,1 ± 11,8	27,4 ± 5,9	21,94
Групповые (3-5 экстрасистол)	6,4 ± 2,0	4,2 ± 1,7	34,38
Предсердная экстрасистолия, n = 11 (27,5%)			
Одиночные	1752 ± 261	1422 ± 183,7	18,84
Групповые	8,3 ± 2,2	4,5 ± 3,6	45,78
Наджелудочковая тахикардия, n = 17 (42,5%)			
Эпизоды тахикардии	5,2 ± 1,1	1,4 ± 0,8	73,08

Таблица 4. Показатели депрессии сегмента ST до и после лечения триметазидином по результатам холтеровского мониторирования ЭКГ (p < 0,05)			
Динамика показателей	До лечения	После лечения	Среднее уменьшение, %
Количество эпизодов депрессии за сутки	5,7 ± 1,3	3,1 ± 0,9	45,61
Продолжительность депрессии ST, мин	28,3 ± 9,6	15,6 ± 6,4	44,88
Максимальная глубина депрессии ST, мм	1,38 ± 0,33	0,74 ± 0,21	46,38

Таблица 5. Изменение клиники до лечения и после лечения триметазидином (p < 0,05)			
Динамика показателей	До лечения	После лечения	Среднее уменьшение, %
Эпизоды аритмии, в сутки	1,42 ± 0,07	2,83 ± 0,05	52,8
Приступы стенокардии, в сутки	0,67 ± 0,04	0,91 ± 0,03	67,8

ложительный антиаритмический эффект при этой форме аритмий наблюдался у 100% больных.

При контрольном обследовании количество эпизодов наджелудочковой тахикардии сократилось в среднем с 5,2 до 1,4 у каждого больного из 17 (42,5%) больных с данным видом нарушения ритма, включенных в исследование. У 3 больных в конце лечения отмечались редкие эпизоды наджелудочковой тахикардии, их уменьшение по сравнению с состоянием на момент включения в исследование составило 82%. Положительный эффект в сумме отмечен у 10 из 17 больных, т. е. у 58,8% больных, имевших групповые желудочковые экстрасистолы до назначения препарата Ангиозил® ретард.

Количество нарушений ритма сердца до и в конце комбинированной антиангинальной терапии с применением препарата Ангиозил®

ретард представлены в таблице 3. Достоверное уменьшение числа различных нарушений ритма сердца через месяц после добавления к общепринятой антиангинальной терапии триметазидина наблюдалось у больных со всеми видами аритмий. Новые морфологические варианты аритмий не возникли ни у одного из пациентов.

Эпизоды достоверной ишемической депрессии сегмента ST были зарегистрированы у 36 (90%) человек из всех 40 больных, включенных в исследование, при проведении холтеровского мониторирования ЭКГ до назначения Ангиозила® ретард. У части больных (44,4%) наблюдалось исчезновение эпизодов достоверной депрессии сегмента ST через месяц лечения триметазидином. Положительный результат в отношении уменьшения количества эпизодов депрессии сегмента ST при мониторировании

ЭКГ был отмечен у 29 (80,6%) из 36 больных. Количество эпизодов депрессии сегмента ST сократилось за время лечения в среднем с 5,7 до 3,1 в сутки у каждого больного. При этом общая продолжительность эпизодов депрессии достоверно сократилась до 15,6 мин (на 44,9%). Изменение максимальной глубины депрессии представлено в таблице 4.

Максимальный клинический эффект, выразившийся в уменьшении числа нарушений сердечного ритма в результате добавления к антиангинальной терапии препарата Ангиозил® ретард наблюдался у больных с положительной динамикой сегмента ST при суточном мониторинговании ЭКГ. При этом отмечается тенденция к уменьшению числа нарушений ритма в большей степени, если происходит уменьшение общей продолжительности и максимальной глубины депрессии сегмента ST, т. е. при уменьшении ишемии.

При изучении корреляционных связей между динамикой аритмий и динамикой показателей ишемии, оцениваемой по смещению сегмента ST, достоверных значений корреляции получено не было. Повидимому, это связано с небольшим числом больных, имеющих сочетание депрессии сегмента ST и определенного вида нарушения ритма сердца. Корреляция между снижением эпизодов депрессии сегмента ST и общим количеством нарушений ритма также не была обнаружена.

При анализе структуры жалоб больных преобладали жалобы на ощущение перебоев в работе сердца («перебои»), «сердце выскакивает», «сердцебиения», «замирания») и типичные ангинозные боли.

Субъективные ощущения пере-

боев в работе сердца отмечали при поступлении 38 (95%) больных, остальные 2 больных жалоб на аритмии не предъявляли. Количество эпизодов сердцебиения (по жалобам больных) составляло в среднем при поступлении $1,42 \pm 0,07$ в сутки, а при контрольном исследовании через месяц на фоне лечения препаратом Ангиозил® ретард обнаружено достоверное снижение – в среднем до $0,67 \pm 0,04$ в сутки. Не менее важным явилось сокращение количества предъявляемых жалоб в сутки каждым пациентом. К концу наблюдения ощущения перебоев в работе сердца перестали беспокоить 40% больных.

Схожим образом оценивались эпизоды болей за период наблюдения и лечения. До момента назначения Ангиозила® ретард боли беспокоили больных в среднем $2,83 \pm 0,05$ раз за сутки. Через месяц комбинированной терапии количество болевых эпизодов уменьшилось до $0,91 \pm 0,03$ в сутки. На момент поступления среди 40 больных 4 (10%) больных жалоб на боли не предъявляли. Через месяц терапии в комбинации с триметазидином 32 человека (80%) не предъявляли жалоб на боли в области сердца.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Назначение больным ИБС с нарушениями ритма сердца миокардиального цитопротектора Ангиозил® ретард (триметазидина) в дозе 35 мг 2 раза в сутки в комбинации со стандартной антиангинальной терапией в течение одного месяца приводит к достоверному уменьшению числа желудочковых экстрасистол, наджелудочковой экстрасистолии, а также эпизодов пароксизмальной наджелудочковой тахикардии.

Наибольший положительный эффект данной комбинированной антиангинальной терапии отмечен в отношении групповых желудочковых и наджелудочковых экстрасистол (уменьшение в среднем за сутки составило 34,38 и 45,78% соответственно) и эпизодов наджелудочковой тахикардии (73,1%). Полный положительный результат был достигнут у больных с парной желудочковой экстрасистолией, групповой желудочковой экстрасистолией, групповой предсердной экстрасистолией и у больных с эпизодами пароксизмальной наджелудочковой тахикардии. Полное прекращение эпизодов ангинозных болей наблюдалось после добавления Ангиозила® ретард к комбинированной антиангинальной терапии у 32 (80%) из 40 больных. Следовательно, применение триметазидина приводит к достоверному уменьшению числа эпизодов аритмий и улучшению клинической картины и прогноза заболевания.

Отмечено достоверное уменьшение числа случаев экстрасистол высоких градаций перед завершением комбинированной терапии с добавлением препарата Ангиозил® ретард, проводившейся в течение месяца. При этом количество больных с неопасными желудочковыми экстрасистолиями (1 и 2 градаций) увеличилось за счет уменьшения количества больных с опасными желудочковыми экстрасистолами высоких градаций. Следовательно, применение триметазидина приводит к понижению степени опасности аритмии и уменьшению количества эпизодов.

Антиаритмический эффект препарата Ангиозил® ретард, по данным холтеровского мониторирования, у больных с положительной динамикой всех показателей смещение сегмента ST был выражен в большей степени. Таким образом, отмечена связь между выраженностью антиаритмического эффекта лечения триметазидином в комбинации со стандартной антиангинальной терапией и динамикой смещения сегмента ST. 

Ведущей причиной возникновения аритмий различного механизма и локализации является изменение поляризации вследствие ишемического повреждения кардиомиоцитов. Защита клеток от повреждения уменьшает нарушение процессов поляризации и деполяризации и предотвращает развитие аритмий.

Список литературы находится в редакции.



Контроль над гипоксией!



- Значительно повышает эффективность терапии ИБС
- Активно защищает миокард от гипоксии
- Современная ретардированная форма