

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТРИМЕТАЗИДИНА И СУЛОДЕКСИДА ДЛЯ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ ТРАНСФОРМАЦИИ НЕ-Q-ИНФАРКТА В Q-ИНФАРКТ МИОКАРДА

Абдуллаев А.А., Исламова У.А., Гафурова Р.М.

Дагестанская государственная медицинская академия, кафедра кардиологии и семейной медицины, Махачкала; кафедра госпитальной терапии №1 РГМУ

### Резюме

В основной группе 104 больным не-Q-инфарктом миокарда проведено лечение в первые 7 дней с момента поступления в клинику триметазидином и сулодексидом в сочетании с традиционным лечением (нитросоединения, аспирин, бета-адреноблокаторы). 130 больным контрольной группы проведено только традиционное лечение. У 62 больных основной и у 65 контрольной групп исследовали кровь на тромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время и агрегацию тромбоцитов в динамике трехкратно в 1-й, 3-й и 7-й дни наблюдения. Проведено суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру. Результаты лечения оценивались в обеих группах по числу больных с развитием Q-инфаркта миокарда, среднесуточной частоте приступов стенокардии, числу и продолжительности эпизодов безболевой ишемии миокарда, изменениям параметров гемостаза. Выявлено, что в основной группе Q-инфаркт миокарда развился только у 2,9% больных, в то время как в контрольной группе – у 14,6%. Среднесуточная частота приступов стенокардии, число эпизодов безболевой ишемии миокарда и их продолжительность в основной группе были почти в 2 раза реже, чем в контрольной группе. Это сопровождалось улучшением параметров гемостаза в основной группе.

Таким образом, триметазидин и сулодексид способствуют профилактике Q-инфаркта миокарда у больных ИБС.

**Ключевые слова:** сулодексид, триметазидин, Q и не-Q-инфаркт миокарда, гемостаз

В лечении больных с острым коронарным синдромом наряду с препаратами, вызывающими гемодинамическую разгрузку миокарда (нитросоединения, бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция) все большее значение придается низкомолекулярным гепаринам [4,5].

При стабильном течении ИБС клиницистами доказана эффективность применения триметазидина (Предуктал фирмы «Сервье», Франция) и его положительного действия на ишемизированный миокард [1,10].

В то же время, недостаточно изучено влияние триметазидина при его сочетании с низкомолекулярным гепарином сулодексидом (Вессел Дуэ Ф фирмы «Alfa Wassermann», Италия) на поврежденный, оглушенный и гибернирующий миокард, а также на эффективность данной комбинации в предупреждении развития некроза миокарда.

Триметазидин оказывает прямое цитопротективное антиишемическое действие за счет оптимизации выработки энергии митохондриями ишемизированных клеток, поддержания синтеза АТФ и уменьшения ацидоза, а также препятствования образования свободных радикалов [11].

Сулодексид представляет собой низкомолекулярный гепарин, естественное биологически активное соединение, состоящее из остатков глюкуроновой кислоты и глюкозамина, эстерифицированных серной кислотой [9]. Установлено, что он обладает антитромботической активностью, обусловленной тормозящим воздействием на активность фактора X и, в меньшей степени, на тромбин путем соединения с антитромбином III и кофактором гепарина II [13].

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности сочетанного применения триметазидина и сулодексида в комплексе с традиционным лечением в предупреждении развития Q-инфаркта миокарда (Q-ИМ) у

больных с не-Q-инфарктом миокарда (не-Q-ИМ).

### Материал и методы

В исследование были включены 104 больных ИБС с не-Q-ИМ (86 мужчин и 18 женщин) в возрасте от 26 до 65 лет (в среднем,  $54,4 \pm 1,3$  года). Не-Q-ИМ диагностировали на основании сочетания ангинозных болей с изменениями конечной части желудочкового комплекса ЭКГ или сочетания ЭКГ-изменений с лабораторными сдвигами (лейкоцитоз, гиперферментемия). При отсутствии клинических и лабораторных данных для диагноза учитывали стабильность изменений ЭКГ в течение 2 недель с момента поступления в клинику. Контрольная группа, сопоставимая с основной по характеру поражения миокарда, возрасту и полу, состояла из 130 больных не-Q-ИМ. В основной группе в первые 7 дней с момента поступления в клинику проводили лечение триметазидином в дозе 0,06 г/сут в сочетании с сулодексидом в дозе 600 ЕД внутримышечно 2 раза в день. Одновременно всем больным основной и контрольной групп назначали традиционное лечение (аспирин 0,25 г/сут, нитросорбид 0,04 г/сут, при отсутствии противопоказаний – атенолол 0,05–0,1 г/сут). В контрольной группе больные получали нефракционированный гепарин по 5000 ЕД подкожно 3 раза в день. В течение данного периода наблюдения проводили сравнительный анализ числа случаев развития Q-ИМ, смертности, суммарного числа приступов стенокардии, потребовавших для купирования таблетки нитроглицерина, числа болевых и безболевых эпизодов ишемии миокарда. В основной группе у 62 больных и у 65 - в контрольной исследовали в плазме крови тромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) по J. Caen и соавт. (1975), агрегацию тромбоцитов фотометрическим методом по Born

(1962) в модификации В.А. Люсова и соавт. [6]. Кровь для исследования брали из локтевой вены до начала лечения, на 3-й и 7-й дни исследования. ЭКГ регистрировали ежедневно на компьютерном электроанализаторе «Кардис». Патологическим считали Q шириной более 0,03 с, глубиной более j R в том же анализируемом отведении и появившийся в динамике в течение 7 дней от начала лечения. Для сравнения исходов лечения больных с не-Q-ИМ без использования триметазида и сулодексида нами также проведен анализ историй болезни в архиве Республиканского объединения «Скорая медицинская помощь». Всего проанализировано 470 историй болезни у больных, поступивших в кардиологическое и реанимационное отделения в последние 5 лет (1996-2000гг). Исход заболевания определяли по числу случаев смерти, развитию Q-ИМ.

Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру проводили в 1-й и 7-й дни лечения аппаратом «Икар» (НПО «Комета»). Критериями безболевой ишемии миокарда (БИМ) считали преходящее горизонтальное или косонисходящее снижение сегмента ST амплитудой более 1 мм от исходного уровня, а также подъем его более 1,5 мм через 80 мсек от точки J продолжительностью более 1 мин. Для каждого эпизода определяли продолжительность в минутах, максимальную амплитуду снижения ST, частоту сердечных сокращений (ЧСС) при максимальном снижении ST. Время мониторирования составило 20±2,2 ч.

Статистическая обработка материала проведена методом вариационной статистики с использованием коэффициента Стьюдента. Достоверными считали изменения при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования

В контрольной группе (см. табл. 1) Q-ИМ на фоне традиционного лечения развился у 19 больных (14,6%), в то время как в основной – у 3 больных (2,9%). Эпизоды БИМ на 3-й день лечения в контрольной группе имели место от 1 до 6 за сутки (в среднем, 2,7±1,1), продолжительность их составила от 2 до 30 мин (в среднем, 9,5±1,4 мин). В основной группе они имели место от 1 до 3 за сутки (в среднем, 1,2±0,8), продолжительность их составила от 2 до 16 мин (в

Таблица 1

Клинические результаты недельного лечения больных ИБС с не-Q-инфарктом миокарда триметазидами и сулодексидом (M±m)

Показатель	Группы	
	Основная группа (n=104)	Контрольная группа (n=130)
Развитие Q-инфаркта миокарда	3 (2,9 %)	19 (14,6 %)*
Число эпизодов БИМ	1,2±0,8	2,7±1,1
Продолжительность эпизодов БИМ, мин	4,6±1,0	9,5±1,4
Среднесуточная частота приступов стенокардии на 1 больного	4,1±2,2	7,2±2,5

Примечание: \* -  $p < 0,05$

среднем, 4,6±1,0 мин). Среднесуточная частота приступов стенокардии (4,1±2,2) в основной группе была почти в 2 раза меньше, чем в контрольной группе (7,2±2,5).

В основной группе (см. табл. 2) агрегационные свойства тромбоцитов на 7-й день улучшились (36,1±4,4%), по сравнению с исходными цифрами (38,8±3,6%), в большей степени, чем в контрольной группе (40,3±5,1% - на 1-й день и 41,2±2,8% - исходно). Тромбиновое время в процессе лечения нарастало одинаково в обеих группах ( $p < 0,05$ ). Удлинение АЧТВ происходило более существенно в основной группе, концентрация антитромбина III в обеих группах практически не изменилась в течение всего периода наблюдения за больными.

### Обсуждение

Низкомолекулярные гепарины действуют направленно на клеточные компоненты атеросклеротической бляшки. Сулодексид в исследованиях на животных ингибирует липоинтимальный клеточный рост в интима артериальных клеток [8]. По-видимому, в антиатерогенном эффекте низкомолекулярного гепарина имеет значение и гиполипидемический эффект препарата [2].

На экспериментальной модели гипоксии и ишемии миокарда показано, что триметазидин поддерживает гомеостаз, направленный на сохранение электрической и сократительной функции кардиомиоцитов и ограничение цитолиза [12]. Данные, полученные in vitro, были подтверждены на модели стенокардии напряжения при однократном и длительном назначении триметазида, который достоверно улучшал переносимость физических нагрузок [7].

В нашем исследовании изучена эффективность сочетания триметазида и низкомолекулярного гепарина Вессела Дуэ Ф у больных не-Q-ИМ в сравнении с традиционным лечением гепарином и аспирином. Полученные нами результаты демонстрируют, что Вессел Дуэ Ф не уступает гепарину по влиянию на показатели гемостаза, согласуются с данными других исследователей [3]. Используемая нами комбинация оказалась более эффективной

Таблица 2

Динамика показателей гемостаза у больных не-Q-инфарктом миокарда (62 - в основной и 65 - в контрольной группе) при лечении триметазидами и сулодексидом (M±m)

Исследуемые параметры	День исследования		
	1-й	3-й	7-й
Агрегация тромбоцитов, %	38,8±3,6 (41,2±2,8)	36,5±4,2 (40,8±2,5)	36,1±4,4 (40,3±5,1)
АЧТВ, с	41,8±2,6 (47,6±7,4)	48,2±3,5* (48,3±9,9)	45,4±3,2 (48,8±7,6)
Антитромбин III, %	71,1±6,0 (75,9±8,3)	74,2±5,8 (76,2±6,8)	72,8±6,4 (74,6±7,7)
Тромбиновое время, с	18,1±0,6 (19,3±1,5)	29,1±6,1* (35,6±7,1)*	26,2±2,2 (32,4±5,3)

Примечание: в скобках – аналогичные показатели в контрольной группе, \* -  $p < 0,05$

в улучшении агрегационных свойств тромбоцитов и тромбоинового времени. Возможно, данный эффект в сочетании с цитопротекторным, антиишемическим и антиоксидантным действием триметазидина, препятствовал прогрессированию повреждения клеточных мембран, цитолизу и внутриклеточному ацидозу – расширению зоны некроза миокарда. В этом отношении показательными являются результаты суточного мониторирования ЭКГ, полученные нами у больных не-Q-ИМ на фоне лечения триметазидином и сулодексидом. По уменьшению числа эпизодов БИМ и продолжительности их можно косвенно судить о состоянии кровоснабжения не только интактной зоны миокарда, но и перинфарктной, которые определяют расширение зоны некроза и трансформацию не-Q в Q-ИМ. Антитромботическое действие сулодексида в сочетании с уменьшением внутриклеточного ацидоза триметазидином, обуславливают, по-видимому, положительный реологический эффект через уменьшение агрегационных свойств тромбоцитов и жесткости мембраны эритроцитов, страдающих от ишемической гипоксии. В конечном итоге, это улучшает микроциркуляцию в миокарде и обеспечивает ускоренный выход оглушенных и гибернирующих участков миокарда из этого состояния, устраняя зоны гипо- и акинезии миокарда и улучшая гемомикроциркуляцию не только в самом миокарде, но и в других органах жизнеобеспечения. Такое оптимальное взаимодействие лекарственных средств в сочетании с традиционно назначаемыми (аспирин, нитросоединения, бета-адреноблокаторы) оказалось эффективным в уменьшении частоты приступов стенокардии и БИМ почти в 2 раза, предупреждении развития Q-ИМ и случаев смерти больных в период прогрессирования клинических проявлений ИБС.

Таким образом, можно заключить, что сочетанное использование триметазидина и сулодексида в традиционном лечении больных ИБС является эффективным и более удобным методом профилактики трансформации не-Q в Q-ИМ и улучшения качества жизни этих больных.

Таким образом, можно заключить, что сочетанное использование триметазидина и сулодексида в традиционном лечении больных ИБС является эффективным и более удобным методом профилактики трансформации не-Q в Q-ИМ и улучшения качества жизни этих больных.

### Литература

1. Алмазов В.А., Шляхто Е.В., Нифонтова Е.М., Вахрамеева И.В. и соавт. Антиишемическая эффективность триметазидина у больных со стабильной стенокардией. // Кардиология, 2000; №6, стр.40-42.
2. Аронов Д.М., Васильева Е.Ю., Зыкова В.П., Аврусин К.Е. и соавт. Влияние низкомолекулярного гепарина (сулодексида) на показатели гемостаза у больных с нестабильной стенокардией. // Кардиология, том 34; 1994; № 7, стр. 21-27.
3. Аронов Д.М., Бубнова М.Г., Зыкова В.П., Васильева Е.Ю. Значение сулодексида – низкомолекулярного гепарина – во вторичной профилактике ишемической болезни сердца. // Кардиология, 1995; №11, стр. 24-29.
4. Грацианский Н.А., Явелов И.С., Покровская Е.В. (по поручению группы исследователей, Россия). Эноксапарин при нестабильной стенокардии и инфаркте миокарда без зубца Q: результаты многоцентрового исследования в России. // Кардиология, 2000; №4, стр. 4-14.
5. Евсиков Е.М. Низкомолекулярный гепарин - клексан в лечении острого коронарного синдрома у больных с тяжелым течением ишемической болезни сердца. // Российский кардиологический журнал, 1999; №5, стр.31-35.
6. Люсов В.А., Белоусов Ю.Б., Савенков М.П. К методу определения агрегации тромбоцитов и эритроцитов. // Лабор. дело.- 1976.- №8.- Стр.463-466.
7. Brottier L., Barat J.L., Combe C., Boussens B. e. a. Therapeutic value of a cardioprotective agent in patients with severe ischaemic cardiomyopathy. // Eur. Heart J., 1990; 11: 207-12.
8. Hoover R., Rosenberg R. e. a. Inhibition of arterial smooth muscle cell proliferation by heparin. // Circulat. Res. –1980. –47. – 578-583.
9. Kiss J. Chemical structure of heparin. // New York. – 1976. – 1-17.
10. Stanley W.C., Lopaschuk G.D., Hall J.L., McCormack J.L. Regulation of myocardial carbohydrate metabolism under normal and ischaemic conditions: potential for pharmacological interventions. // Cardiovasc. Res., 1997; 33: 243-257.
11. Lu C., Dabrowski P., Fragasso G., Cherchia S.L. Effects of trimetazidine on ischemic left ventricular dysfunction in patients with coronary artery disease. // Am. J. Cardiol., v. 82, p. 898-901.
12. Renaud J.F. Internal. ph. Na<sup>+</sup> and Ca<sup>2+</sup> regulation by trimetazidine during cardiac cell acidosis. // Cardiovasc. Drugs. Ther., 1988; 1: 677-86.
13. Shimotori F., Sakuzagawa N. Comparative studies of heparin cofactor activity toward antithrombin III and heparin cofactor II and antithrombin III affinity between low molecular weight heparin and unfractionated heparin. // Thromb. Hemostas., 1990; 6: 71.

### Abstract

*In main group 104 patients of Q-myocardial infarction were treated during the first 7 days of the moment it entered a hospital by trimetazidine and sulodexide combine with the traditional treatment (nitroconnection, aspirin, beta- adrenoblocators). In control group 130 patients were treated only by traditional treatments. The blood of 62 patients from main group and 65 patients from control group was examined on thrombin's time, partly activated tromboplastine's time and thrombocyte aggregation in dynamics three times in the first, the third and the 7-th days of observation. There were undergoing daily ECG-monitoring on Cholter. The results of treatments were valued in both groups according the number of patients with Q-myocardial infarction, average daily frequency of attacks angina pectoris, the number and duration of episodes painless myocardial ischemic, changes of parameter of hemostasis. It was exposed, that in main group Q-myocardial infarction was developed only in 2,9% patients and in 14,6% patients in control group. The average daily frequency of attacks of angina pectoris, the number of episodes of painless myocardial ischemic and their duration in main group were nearly 2 times less them in control group. It was accompanied by improvement hemostasis in main group. Thus, trimetazidine and sulodexide promote the prophylaxis Q-myocardial infarction.*

**Keywords:** sulodexide, trimetazidine, Q- and non-Q-myocardial infarction, hemostasis