

© Коллектив авторов, 1997 г.
УДК 615.27+615.38]:[616.127-005.4+616.61-008.64

Ф.А.Тугушева, А.И.Куликова, Р.Л.Коношкова, Т.С.Рябова, И.М.Зубина

О ВЛИЯНИИ ПРЕДУКТАЛА-20 НА ИШЕМИЮ МИОКАРДА И ПОКАЗАТЕЛИ ЛИПОПЕРОКСИДАЦИИ В КРОВИ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, ПОЛУЧАЮЩИХ РЕГУЛЯРНЫЙ ГЕМОДИАЛИЗ

Кафедра пропедевтики внутренних болезней и Научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

Исследовано влияние препарата предуктала-20 (триметазида) на течение ишемической болезни сердца (ИБС) у больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН), получающих регулярный гемодиализ. Исследование проводилось путем снятия серий ЭКГ в процессе Холтеровского мониторирования на аппарате "Кардиотехника-4000" до и спустя две недели после ежедневного приема предуктала-20 в дозе 60 мг/сут. Параллельно определяли ряд показателей системы "перекисное окисление липидов - антиоксидантная защита" (ПОЛ - АОЗ) в эритроцитах и плазме крови с помощью общепринятых биохимических методик. В число исследуемых показателей входили дисеновые конъюгаты, малоновый диальдегид и Шиффовы основания в качестве продуктов ПОЛ, а также токоферол, общие и небелковые сульфгидрильные группы, каталазная и общая пероксидазная активность в качестве параметров АОЗ.

Установлен положительный эффект использования предуктала-20 для лечения ишемии миокарда у 8 из 9 пациентов. Он заключался как в сокращении количества приступов стенокардии, так и в уменьшении ЭКГ признаков ишемии миокарда (снижение, вплоть до исчезновения, депрессии сегмента ST, сокращение суточного времени ишемии миокарда, увеличение пороговой частоты сердечных сокращений). Выявлен параллелизм между клиническими признаками улучшения состояния миокарда у больных и нормализацией системы ПОЛ - АОЗ в эритроцитах, что проявлялось в увеличении количества небелковых сульфгидрильных групп, нарастании уровня общих липидов, активации каталазы и, в ряде случаев, в снижении уровня малонового диальдегида. В плазме крови существенных биохимических сдвигов в процессе лечения предукталом-20 не выявлено. Таким образом, нами установлен как выраженный цитопротекторный, так и клинический эффект триметазида при лечении ишемии миокарда у больных, находящихся на гемодиализной терапии.

ABSTRACT

The influence of preductal-20 (trimetazidine) on myocardial ischemia in 9 patients with chronic renal insufficiency treated with the help of regular hemodialysis has been investigated. The series of electrocardiograms have been registered in the course of Holter monitoring on the "Kardiotekhnica-4000" system before the treatment with preductal -20 (60 mg per day) and after the two-week course of the medicine. The indices of the system "lipid peroxidation-antioxidant defence" (LP - AOD) in plasma and erythrocytes of the same patients were studied simultaneously, using standard biochemical methods. We have determined the content of diene conjugates, malone dialdehyde and Schiff bases (all of them being the products of LP). The levels of tocopherol, total and nonprotein sulfhydryl groups, catalase and total peroxidase activities served as parameters of AOD. The positive effect of the treatment with preductal-20 has been stated in 8 out of 9 patients with myocardial ischemia. In these cases we marked both the decrease of angina attacks and the reduction of electrocardiographic signs of myocardial ischemia (the less depression of ST segment; the decreasing of the time of myocardial ischemia; the increasing of the heart rate's threshold). The clinical signs of the myocard state improvement were accompanied by the normalization of the LP - AOD system in erythrocytes. It was affirmed by the increase of the quantity of nonprotein sulfhydryl groups, total lipids and of the catalase activity. We have also found the decrease of the erythrocyte malone dialdehyde in some cases. No essential biochemical alterations have been revealed during the treatment. So we have confirmed the considerable cytoprotective and clinical effects of trimetazidine in the treatment of the myocardial ischemia in patients on regular bicarbonate hemodialysis.

Ключевые слова: хроническая почечная недостаточность, гемодиализ, перекисное окисление липидов, антиоксидантный статус крови, триметазидин.

Key words: chronic renal failure, hemodialysis, lipid peroxidation, antioxidant defence, trimetazidine.

Введение

В последнее время при лечении миокарда стал широко применяться новый препарат, обладающий мощным цитопротекторным действием - предуктал-20 (триметазидин). Многочисленные экспериментальные исследования показали, что его действие заключается в сохранении энергетического потенциала клетки, нормализации нарушений ионного транспорта, снижении ацидоза и защите от токсического действия свободных радикалов. Так, в частности, установлено, что триметазидин существенно снижает выработку продуктов перекисного окисления липидов в клеточных мембранах, препятствует дефициту внутриклеточного глутатиона, уменьшает лизис клеток, вызванный водородом оксидом и гидроксильными радикалами, т. е. обладает антиоксидантным эффектом. Вместе с тем, он не влияет на активность ферментов, ответственных за удаление из клетки свободных радикалов - каталазу и супероксиддисмутазу [3]. Следует отметить, что в связи с увеличением продолжительности жизни больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН), находящихся на лечении регулярным гемодиализом, основной причиной осложнений и смерти является не уремия как таковая, а сердечно-сосудистые поражения, связанные с нарушениями липидного метаболизма и ранним развитием атеросклероза [1]. В связи с этим представляется перспективным использование триметазида у больных с ишемией миокарда, находящихся на лечении программным гемодиализом. Препарат хорошо переносится больными, его можно совмещать с другими медикаментами, и, кроме того, он не влияет на уровень артериального давления (АД), что позволяет использовать его при гипотензии. Целью настоящего исследования явилось изучение влияния предуктала-20 на состояние миокарда у больных с ХПН, получающих регулярный гемодиализ, в сочетании с исследованием у них параметров системы "перекисное окисление липидов - антиоксидантная защита" (ПОЛ - АОЗ) в эритроцитах и плазме крови.

Пациенты и методы

В исследование включено 9 человек, получающих лечение с помощью регулярного бикарбонатного гемодиализа (6 мужчин и 3 женщины, средний возраст составил 57 ± 6 лет). Причиной ХПН у 8 обследованных больных был

хронический гломерулонефрит, у одной - амилоидоз почек. Длительность лечения с помощью гемодиализа на аппаратах "Braun" и "Frese-nius" составила в среднем 5,5 лет. Подбор больных проводили на основании как анамнеза (наличие синдрома стенокардии по жалобам больного), так и анализа серий ЭКГ. Диагноз ИБС был подтвержден наличием ишемических изменений во время суточного кардиомониторирования на аппарате "Кардиотехника-4000". За ишемические изменения принимались эпизоды элевации сегмента ST или депрессии (горизонтальной, косонисходящей) на 100 мВ и более, косо-восходящей - более чем на 150 мВ через 0,8 с от точки "джи". Также учитывали связь изменений с физической нагрузкой, жалобами больного и характерное для ишемии плавное нарастание (в течение десятков секунд) и исчезновение смещения сегмента ST. Нагрузочные пробы проводились во время суточного кардиомониторирования, так как проведение эргометрической пробы было затруднено в связи с наличием у больных суставного или мышечного синдромов. Положительным эффектом считалось уменьшение количества (не менее чем на 50%) или исчезновение эпизодов ишемического смещения сегмента ST, повышение толерантности к нагрузке, а также увеличение пороговой частоты сердечных сокращений (ЧСС), превышение которой приводило к появлению ишемии миокарда. Исходно Холтеровское кардиомониторирование проводилось после отмены антиангинальной терапии (бета-блокаторы, антагонисты кальция - за трое суток, нитраты - за сутки). Повторное мониторирование выполняли на фоне терапии предукталом-20 в течение 2 нед в дозе 60 мг/сут. Исследование показателей ПОЛ - АОЗ разделяли в эритроцитах и плазме крови также проводили до и после двухнедельного курса лечения предукталом-20. Кровь получали из артериовенозной фистулы при подключении больных к аппарату для проведения бикарбонатного гемодиализа. Активность ферментов (каталазы и пероксидазы) определяли в цельной крови. В качестве продуктов ПОЛ определяли уровни диеновых конъюгатов (ДК), малонового диальдегида (МДА) и Шиффовых оснований (ШО). В качестве антиоксидантов определяли содержание альфа-токоферола (ТФ), общих и небелковых сульфгидрильных групп (T-SH и NP-SH группы, соответственно). Уровни общих липидов (ОЛ), гемоглобина (Hb) и

антиоксидантные коэффициенты (АОК) [2] служили в качестве вспомогательных показателей. Все параметры рассчитывались в стандартных концентрационных единицах, причем величины липидрастворимых компонентов даны в пересчете на содержание ОЛ.

Результаты

В табл. 1 представлена общая характеристика обследованных пациентов. Из данных табл. 1 следует, что лечение предукталом-20 было назначено больным различного возраста, длительность нахождения на гемодиализе которых также резко различалась. За исключением больного Т., все пациенты страдали стенокардией II-III функционального класса от 3 до 16 лет. У 5 больных отмечена вторичная артериальная гипертензия, у 2 больных зарегистрированы нормальные цифры АД, и еще 2 больных страдали гипотонией. У 8 из 9 обследованных больных в результате двухнедельного курса предуктала-20 было отмечено улучшение как общего самочувствия, так и показателей, отражающих ишемическое поражение миокарда. Степень положительного эффекта была различной. У 2 больных - больного Б., 42 лет, и больного В., 64 лет, полностью прекратились стенокардические боли, значительно повысилась толерантность к физической нагрузке (от 200 - 300 м до 5 км), укоротилось время подъема по лестнице на один и тот же этаж (с 7-10 до 4-7 мин), а также увеличилось количество пройденных этажей на 1- 2 без признаков ишемии. Полностью исчезла депрессия сегмента ST (которая составляла до начала лечения 1,5 - 1,4 мм в течение 1-2 мин), что свидетельствует об исчезновении признаков ишемии миокарда. В итоге больные перестали нуждаться в дополнительной антиангинальной терапии. Больная З., 57 лет, до лечения отмечавшая очень частые приступы стенокардии, а также имевшая чрезвычайно низкую толерантность к физической нагрузке (ангинозные боли при ходьбе на 50 - 100 м на обычном режиме), после лечения испытывала только единичные приступы в течение суток, а толерантность повысилась до трех этажей лестницы. По результатам Холтеровского мониторирования до лечения у нее наблюдались эпизоды горизонтальной депрессии сегмента ST более 3 мм (343 мВ), а продолжительность ишемического

Т а б л и ц а 1

Общая характеристика обследованных пациентов

Больной, пол	Возраст, годы	Время нахождения на гемодиализе, годы	Стенокардия (класс, длительность)	Средние цифры АД, мм рт. ст.
Б., м	42	3	II функц. кл., 2 года	200/100
В., м	64	18	II-III функц. кл., 16 лет	200/100
З., ж	57	4	III функц. кл., 10 лет	90/60
К., ж	62	3	II функц. кл., 3 года	200/120
А., м	57	2	II функц. кл., 4 года	90/60
Г., ж	50	5	II-III функц. кл., 5 лет	190/100
Ш., м	66	10	II функц. кл., 5 лет	130/80
С., м	69	4	II функц. кл., 13 лет	150/70
Т., м	39	1,5	Стенокардии нет	200/120

времени достигала 99 мин в сутки. После лечения предукталом было отмечено снижение ишемического времени до 34 мин/сут и всего два коротких эпизода болевой ишемии с депрессией сегмента ST на 2 мм. Спустя месяц от начала терапии больная смогла продолжить трудовую деятельность. Как следует из данных, приведенных в табл. 2, эритроциты этих больных характеризовались высоким исходным уровнем Т-Ш групп, а в процессе лечения предукталом-20 было отмечено повышение уровня ОЛ (на 29 - 44%), нарастание активности каталазы (на 17 - 90%), и в двух из трех случаев - увеличение АОК и уровня NP-Ш групп, а также падение содержания МДА. Все эти сдвиги можно охарактеризовать как стимуляцию системы АОЗ в клетках. У 2 больных - А., 57 лет, и Г., 50 лет, исходно развернутых приступов стенокардии не было отмечено, хотя объективные результаты свидетельствовали о наличии безболевой ишемии. Она выражалась у больной Г. депрессией сегмента ST до 1 мм в течение 2 мин, а у больного А. - элевацией сегмента ST в течение 5 мин. Толерантность к физической нагрузке у этих больных была низкой вследствие выраженной одышки при ходьбе на 100 м. Терапия предукталом-20 привела к исчезновению признаков ишемии у этих двух больных, однако,

Т а б л и ц а 2

Показатели системы ПОЛ - АОЗ эритроцитов и крови обследованных больных
(первая величина - исходное значение показателя, вторая - после лечения)

Больной	Эритроциты				Кровь				
	МДА, нмоль/мг ОЛ	ТФ, мкмоль/мг ОЛ	Т-SH, мкмоль/мл	NP-SH, мкмоль/мл	ОЛ, г/л	АОК	Нб, г/л	Каталаза, кмоль/час л	ОПА, мкмоль/ мин [⊙] л [⊙] Нб [⊙]
Б.	28,0	1,06	2,85	0,133	0,603	2,14	106,7	1,04	2,94
	26,5	1,22	1,99	0,157	0,798	2,12	102,6	1,22	3,01
В.	26,2	1,39	3,05	0,122	0,497	2,44	58,9	0,64	4,12
	15,7	1,26	3,02	0,082	0,714	3,56	68,4	0,77	3,52
З.	21,0	1,33	3,51	0,093	0,649	2,26	46,6	0,44	5,93
	14,5	0,90	2,64	0,137	0,840	3,03	69,4	0,86	3,42
К.	23,2	1,22	1,14	0,111	0,781	1,89	47,8	1,13	4,47
	21,9	1,17	1,61	0,145	0,800	2,26	56,7	0,58	3,62
А.	25,6	1,15	3,10	0,123	0,790	2,41	70,6	0,76	3,56
	21,4	1,33	2,96	0,158	0,852	3,14	83,6	1,05	3,30
Г.	25,9	1,77	3,46	0,102	0,679	2,42	63,9	0,64	3,44
	24,1	1,12	2,80	0,161	0,723	2,67	61,8	0,92	3,97
Ш.	25,6	1,07	1,80	0,166	0,795	2,09	85,3	0,92	3,13
	27,1	1,20	2,51	0,132	0,677	2,14	92,7	0,97	3,25
С.	31,9	1,28	1,85	0,135	0,698	1,66	77,2	0,93	3,36
	29,4	1,41	2,23	0,143	0,693	2,52	92,2	0,81	2,42
Т.	23,8	1,07	2,04	0,200	0,871	2,59	100,0	0,92	2,40
	30,3	1,21	2,13	0,150	0,529	1,81	93,0	0,99	3,38

одышка сохранилась и толерантность к физической нагрузке оставалась низкой. Поэтому эффект от применения препарата был нами расценен как средний.

Как следует из данных табл. 2, биохимические сдвиги в системе ПОЛ - АОЗ эритроцитов у этих больных также характеризовались положительно. У них отмечен исходно высокий уровень Т-SH и NP-SH групп и активация каталазы (на 38 и 44% соответственно). Эффект терапии предукталом-20 у следующих трех больных можно расценить как слабо положительный. Так, у больной К., 62 лет, приступы стенокардии стали реже (1 - 2 раза в сутки вместо 7 до начала лечения), однако депрессия сегмента ST до 1,3 мм в течение двух минут сохранилась; осталась на том же уровне толерантность к физической нагрузке (три этажа за 5 мин), хотя увеличилась пороговая ЧСС с 87 до 124 ударов в минуту. Эта пациентка нуждалась в дополнительной терапии нитратами. У больного Ш., 66 лет, несколько возросла толерантность к физической нагрузке (с 1,5 этажа за 7 мин до 2

этажей за 4 мин), снизилось "ише-мическое время" с 97 мин до 15 мин в сутки, однако сохранились депрессия сегмента ST до 2 мм и частые желудочковые экстрасистолы. Этому больному также потребовалась дополнительная терапия. У третьего больного С., 69 лет, улучшилась только пороговая ЧСС, тогда как другие клинические и ЭКГ данные не претерпели существенных сдвигов. Показатели системы ПОЛ - АОЗ в эритроцитах этих больных существенно отличаются от предыдущих. Так, отмечен исходно низкий уровень Т-SH групп и отсутствие повышения NP-SH групп, величин АОК, уровня липидов и активации каталазы под влиянием предуктала-20. Наконец, у девятого больного - Т., 39 лет, как клинические, так и ЭКГ данные остались без изменений. Показатели системы ПОЛ-АОЗ у этого больного характеризуются исходно негативными данными без существенной динамики в ходе лечения. Все больные отмечали хорошую переносимость препарата.

В табл. 3 представлены результаты исследования показателей системы ПОЛ - АОЗ в плазме

Т а б л и ц а 3

Показатели системы ПОЛ-АОЗ плазмы крови обследованных больных
(первая величина - исходное значение показателя, вторая - после лечения)

Больной	ДК, Е/мг ОЛ	МДА, нмоль/ мг ОЛ	ШО, усл.ед./ мг ОЛ	ТФ, мкмоль/ мг ОЛ	Т-SH, мкмоль/мл	ОЛ, г/л	АОК
Б.	0,289	0,314	7,51	0,155	1,270	8,47	3,93
	0,350	0,500	6,02	0,055	0,470	7,72	1,05
В.	0,154	1,048	23,00	0,136	0,357	2,92	1,56
	0,302	0,660	20,10	0,142	0,291	4,31	1,74
З.	0,280	0,165	11,1	0,068	0,400	5,34	1,31
	0,310	0,821	7,0	0,095	0,420	6,42	2,47
К.	0,531	0,475	10,23	0,051	0,368	5,18	0,73
	0,207	0,498	11,01	0,084	0,422	6,75	1,72
А.	0,674	0,730	27,26	0,101	0,498	5,19	0,90
	0,391	0,648	34,86	0,193	0,429	5,12	2,15
Г.	0,288	0,336	6,61	0,058	0,328	6,94	1,26
	0,586	0,439	12,93	0,083	0,410	5,44	1,00
Ш.	0,122	0,727	16,15	0,089	0,444	4,90	1,65
	0,041	0,692	21,04	0,084	0,382	4,42	1,85
С.	0,309	0,821	18,36	0,152	0,273	3,24	1,06
	0,482	1,010	23,92	0,058	0,513	3,42	1,30
Т.	0,205	0,918	17,59	0,138	0,424	5,36	1,67
	0,219	0,571	20,23	0,111	0,480	5,24	1,95

крови обследованных больных. Эти данные характеризуются, во-первых, очень большими различиями исходных показателей до назначения триметазидина, и, во-вторых, отсутствием каких-либо закономерностей в сдвигах этих показателей в процессе лечения. Таким образом, в плазме крови, в отличие от эритроцитов, нами не обнаружено существенной динамики показателей ПОЛ и АОЗ в результате проведения терапии предукталом-20.

Обсуждение

Полученные результаты показали в основном наличие положительного эффекта предуктала-20 на течение ишемии миокарда у больных с ХПН, находящихся на лечении регулярным гемодиализом. Эффект заключался в урежении приступов стенокардии, снижении депрессии сегмента ST, увеличении пороговой ЧСС, что в ряде случаев позволило полностью отказаться от терапии нитратами. Вместе с тем препарат не оказывал существенного влияния на одышку и в ряде случаев на нарушения ритма. Позитивно также и то, что предуктал-20 не оказывает влияния на величины АД, что наиболее важно

для больных с гипотонией, которые плохо переносят терапию нитратами. Выявлены определенные закономерности в отношении цитопротекторного эффекта триметазидина: положительный клинический эффект сочетается с нормализацией показателей в системе ПОЛ-АОЗ эритроцитов крови. Наиболее характерными для прогнозирования позитивного эффекта предуктала-20 являются: исходно высокий уровень Т-SH групп и нарастание NP-SH групп (в эритроцитах они в основном представлены глутатионом), увеличение содержания липидов и величины АОК. В отличие от литературных данных [1], нами установлена значительная активация каталазы у больных с клиническим улучшением - фермента, нейтрализующего один из наиболее токсичных продуктов ПОЛ - водорода оксид. Все эти результаты свидетельствуют об усилении антиоксидантных свойств клеток. Менее информативными оказались такие тесты, как содержание МДА, ТФ и общая пероксидазная активность (ОПА). К положительным проявлениям действия предуктала-20 следует отнести и неожиданно установленный нами факт повышения уровня Hb

в крови некоторых больных, что естественным образом улучшает оксигенацию миокарда и является дополнительным фактором, обуславливающим антиишемический эффект триметазидина. Сравнение результатов обследованных больных, полученных на эритроцитах и плазме крови, однозначно свидетельствует о том, что действие препарата осуществляется исключительно на клеточном уровне. Но этот эффект, по всей вероятности, требует определенных энергозатрат организма.

Заключение

Первый опыт использования триметазидина для лечения больных с ИБС, находящихся на регулярном гемодиализе, в дозе 60 мг в сутки в течение двух недель продемонстрировал положительный эффект у большей части больных, выраженный в различной степени. Он состоял как в урежении приступов стенокардии, так и в уменьшении эпизодов и времени ишемии, регистрируемых методом Холтеровского мониторирования на аппарате "Кардиотехника-4000". У части больных препарат позволил полностью отказаться от нитратов, а у больных с гипотонией стал основным. Препарат хорошо переносится больными и практически не имеет побочных эффектов. Проведенное параллельно биохимическое исследование состояния ПОЛ и

АОЗ в крови больных подтвердило выраженный цитопротекторный эффект триметазидина, состоящий в улучшении ряда показателей этой системы: увеличение в эритроцитах содержания ОЛ и NP-SH групп (глутатиона), величины АОК и активности каталазы, а также уменьшение у ряда больных уровня МДА - конечного продукта ПОЛ. Выявлен определенный синергизм между улучшением клинического состояния больных и нормализацией биохимических показателей. Так, у больных со слабо выраженным клиническим улучшением биохимические тесты практически не улучшались.

ЛИТЕРАТУРА

1. Смирнов А.В. Частота клинических проявлений атеросклероза у больных на гемодиализе// Нефрология: Сб. материалов рабочего совещания нефрологов Северо-Запада России 16 мая 1996г.- СПб, 1996.-С.45-47.
2. Тугушева Ф.А., Куликова А.И., Зубина И.М. Особенности перекисного окисления липидов крови больных хроническим гломерулонефритом в стадии нарушения функции почек на фоне нефротического синдрома//Вопр. мед. химии.-1993.-N 3.-С. 18-21.
3. Cotroux P., Benckekroun N., Robert J., Cambar J. Influence of trimetazidine on deleterious effect of oxygen radical species in postischemic acute renal failure in the rat// Cardiovascular Drugs and Therapy.- 1990.-N 4, Suppl.4. -P. 816-817.