

ВЛИЯНИЕ ТРИМЕТАЗИДИНА НА ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА И БЕЗБОЛЕВУЮ ИШЕМИЮ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ АНТРАЦИКЛИНОВЫЕ АНТИБИОТИКИ

Н.Т. Ватутин, Н.В. Калинин, В.В. Риджок

Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького, Украина
Институт неотложной и восстановительной хирургии АМН Украины имени В.К.Гусака

РЕЗЮМЕ

Антрациклиновые антибиотики оказывают кардиотоксическое действие. Цель исследования: изучение влияния триметазидина на безболевую ишемию миокарда и вариабельность сердечного ритма (ВСР) у пациентов, получающих антрациклины. 43 пациентам, получающим антрациклины, выполнено суточное мониторирование ЭКГ с оценкой ЧСС, изменений сегмента ST и параметров ВСР. Больные были разделены на 2 группы: 1 группа – 22 пациента, получающих триметазидин в суточной дозе 60 мг в три приема на протяжении трех месяцев, 2 группа – 21 пациент, не получающий кардиопротекторную терапию. Пациенты были обследованы дважды: перед началом терапии триметазидином и через 3 месяца. Средняя кумулятивная доза антрациклинов при первом исследовании составила – $765,4 \pm 209,1$ мг/м², при втором – $1165,1 \pm 114,2$ мг/м². Антрациклины вызывают развитие безболевой ишемии миокарда, снижение ВСР, активацию симпатической и угнетение парасимпатической нервной системы. Терапия триметазидином приводит к снижению тяжести ишемии миокарда, увеличению ВСР, снижению симпатического и увеличению парасимпатического тонуса. У пациентов без кардиопротекторной терапии тяжесть безболевой ишемии и нарушенный ВСР возросли, что, вероятно, связано с увеличением кумулятивной дозы антрациклинов более 1000 мг/м².

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: триметазидин, безболевая ишемия миокарда, вариабельность сердечного ритма, антрациклины

Антибиотики из группы антрациклинов (доксорубин, даунорубин, эпирубицин и др.) широко применяются для лечения злокачественных опухолей различных локализаций. Однако использование этих цитостатиков ограничивается и зачастую становится невозможным из-за развивающихся в процессе терапии осложнений, одним из которых является повреждение сердца.

Кардиотоксичность антрациклинов растет по мере увеличения их кумулятивной дозы и проявляется клинически, как правило, при дозе более 550 мг/м² [13]. В качестве возможных звеньев патогенеза их токсического действия на сердце рассматривают активацию перекисного окисления липидов [11], повреждение митохондрий [13], внутриклеточную перегрузку ионами Ca²⁺ [13], адренергическую дисфункцию [12], повреждение ДНК [11], апоптоз кардиомиоцитов [13]. Результаты ранее выполненного нами исследования [2] показали, что одним из основных механизмов кардиотоксического влияния антрациклинов является провоцирование ими безболевой ишемии миокарда. Кроме того, нами [3] отмечена ее взаимосвязь с вариабельностью сердечного ритма (ВСР) у больных, получающих эти цитостатики.

Наблюдения последних лет [1, 6] свидетельствуют о наличии достоверной корреляции между состоянием вегетативной нервной регуляции, ишемией миокарда и смертностью от сердечно-сосудистых причин. В связи с чем, актуальной является проблема поиска препаратов, влияющих на указанные

патогенетические механизмы повреждения сердца антрациклинами и позволяющих снизить риск развития кардиальных осложнений.

Во многих клинических работах была продемонстрирована антиишемическая эффективность триметазидина у пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца [7]. В работе Szyszka A. et al. [14] сделан вывод о том, что этот препарат способен предотвращать и токсическое влияние антрациклинов на миокард. В то же время его эффективность и механизм кардиопротекторного действия в условиях цитостатической терапии, по-прежнему, остается не изученным.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния триметазидина на безболевую ишемию миокарда и вариабельность сердечного ритма у пациентов, получающих антрациклиновые антибиотики.

Работа выполнена в рамках НИР "Разработка способов профилактики стрессовых повреждений сердца" № гос. регистрации 0102V0066785.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Наблюдались 43 пациента (17 мужчин и 26 женщин, средний возраст $24,5 \pm 5,1$ лет), получавшие антрациклиновые антибиотики (рубомидин, доксорубин, адриамицин) в составе различных схем полихимиотерапии по поводу онкогематологических заболеваний, из них 12 - больные острым лимфобластным и 31 - острым миелобластным лейкозом. Были отобраны пациенты, не имевшие

факторов риска ишемической болезни сердца или патологии сердечно-сосудистой системы в анамнезе, находящиеся в ремиссии по основному заболеванию не менее 2 мес (в среднем $14,5 \pm 8,7$ мес). Клинико-гематологическая ремиссия подтверждалась отсутствием клинических признаков болезни, нормализацией показателей периферической крови и пунктата костного мозга.

Все пациенты были рандомизированы на две сравнимые группы: в 1-ю группу вошли 22 пациента, получавшие триметазидин (предуктал, фирма "Servier", Франция) в дозе 60 мг в 3 приема на протяжении 3-х мес; во 2-ю – 21 пациент без терапии кардиопротектором.

Помимо общепринятых клинических исследований пациентам проводилось суточное мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ) с помощью комплекса "Кардиотехника-4000" (ИНКАРТ, Санкт-Петербург). При этом анализировали частоту сердечных сокращений (ЧСС), динамику изменений сегмента ST и параметры ВСП. Изменениями сегмента ST ишемического характера считали его горизонтальное или косонисходящее снижение на 1 мм и более, отстоявшее не менее чем на 80 мс от точки J, продолжительностью не менее 1 мин [4]. При оценке изменений сегмента ST определяли амплитуду депрессии, количество ишемически эпизодов за сутки, среднюю длительность одного эпизода и их суммарную продолжительность, пороговую ЧСС в начале ишемического эпизода.

Методика анализа ВСП соответствовала стандартам измерения, физиологической интерпретации и клинического использования, выработанным Рабочей группой Европейского кардиологического общества и Северо-Американского общества стимуляции и электрофизиологии [1]. При этом оценивались следующие параметры: временные – стандартные отклонения среднего значения интервалов RR (SDNN) и разницы последовательных интервалов RR (r-MSSD), частоту последовательных интервалов RR, разница между которыми превышает 50 мс (pNN50); спектральные – общую мощность спектра – TP, мощность колебаний очень низкой (0,003-0,05 Гц) – VLF, низкой (0,05-0,15 Гц) – LF и высокой (0,15-0,4 Гц) частот – HF; их нормализованные характеристики (LFn, HFn) и соотношение LF/HF.

Пациенты были обследованы дважды: до начала терапии триметазидином и спустя 3 мес. Средняя кумулятивная доза антрациклинов при первом обследовании составила $765,4 \pm 209,1$ мг/м², при втором – $1165,1 \pm 114,2$ мг/м². Клиническая характеристика

пациентов представлена в табл.1. Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц (12 мужчин и 18 женщин, средний возраст $23,9 \pm 4,3$ лет) без сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска.

Обработку полученных результатов выполняли с помощью методов корреляционного анализа и вариационной статистики. Данные представлялись в виде среднее \pm стандартное отклонение ($M \pm \sigma$). Достоверность различий определяли с помощью t-критерия Стьюдента. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ результатов суточного мониторирования ЭКГ до начала терапии показал, что у всех обследованных пациентов на фоне тахикардии, возникавшей при минимальной физической нагрузке (ходьба по коридору в медленном темпе на расстояние до 50 м), развивалась ишемически значимая (косонисходящая или горизонтальная ≥ 1 мм) депрессия сегмента ST, не сопровождавшаяся болевым синдромом (табл.2). У лиц контрольной группы ишемические изменения не были зарегистрированы.

При оценке временных параметров функции вегетативной нервной системы у этих пациентов отмечено достоверное уменьшение SDNN по сравнению с контролем без существенных различий по другим показателям (табл. 3). При спектральном анализе зарегистрировано уменьшение TP по сравнению с контролем, VLF, LF и HF. Подобные изменения временных и спектральных показателей свидетельствуют о снижении ВСП. При расчете мощностей в нормированных единицах LFn увеличилась, а HFn снизилась при сопоставлении с данными контроля, а также достоверно возросло отношение LF/HF, что подтверждает наличие активации симпатического и угнетение парасимпатического звена вегетативной нервной системы под влиянием антрациклинов [6].

Повторное исследование через 3 мес показало, что у пациентов 1-й группы по результатам суточного мониторирования ЭКГ наблюдалось снижение средней и максимальной ЧСС, средней амплитуды депрессии сегмента ST при отсутствии изменений остальных показателей (табл.2). При анализе ВСП в этой группе по сравнению с исходными данными наблюдалось увеличение SDNN, TP, VLF, HF, HFn и уменьшение LF/HF, хотя эти параметры и не достигли контрольных значений (табл.3).

Таблица 1

Характеристика групп обследованных пациентов (M±s; n)

Параметр	1-я группа, n=22	2-я группа, n=21
Возраст, годы	23,7±3,2	24,9±4,1
Пол (М:Ж)	8:14	9:12
Площадь поверхности тела, м ²	1,82±0,09	1,78±0,11
Средняя кумулятивная доза антрациклинов при 1-м обследов., мг/м ²	7 42,7±198,3	770,6±218,9
Средняя кумулятивная доза антрациклинов при 2-м обследов., мг/м ²	1198,8±96,9	1154,0±121,7

Таблица 2

Динамика изменений сегмента ST и ЧСС по данным суточного мониторирования ЭКГ (M±s)

Параметр	1-я группа		2-я группа	
	исходно	ч/з 3 мес	исходно	ч/з 3 мес
Средняя ЧСС в мин	115,2±10,3	89,5±7,6*	110,1±14,3	90,1±10,0*
Максимальная ЧСС в мин	135,4±13,3	124,6±9,1*	147,9±23,9	120,9±18,5*
Количество эпизодов депрессии сегмента ST в сутки у одного пациента	5,3±3,9	5,4±0,8	5,9±4,2	8,4±2,1* [#]
Продолжительность одного эпизода депрессии сегмента ST, мин	21,1±13,2	10,3±8,7*	22,1±13,2	29,3±17,7
Суммарная продолжительность эпизодов депрессии сегмента ST у одного пациента, мин	65,2±28,2	39,2±16,9*	69,7±36,1	93,2±26,9* [#]
Средняя амплитуда депрессии сегмента ST, мм	2,1±0,19	1,79±0,11*	2,01±0,17	2,1±0,2 [#]
ЧСС в мин в момент начала эпизода депрессии сегмента ST	129,4±21,3	120,1±7,6	120,9±18,6	100,2±5,1* [#]

* - достоверные различия по сравнению с исходным обследованием

[#] - достоверные различия между группами (p<0,05)

Таблица 3

Средние значения временных и спектральных показателей variability ритма сердца у пациентов, получающих антрациклины, и в контроле (M±s)

Параметры	Контрольная группа	1-я группа		2-я группа	
		исходно	ч/з 3 мес	исходно	ч/з 3 мес
SDNN, мс	79,8±3,6	48,3±8,9*	66,1±6,3* [#]	50,2±7,7*	43,2±9,1* ^{#1}
г-MSSD, мс	37,6±13,1	43,1±14,7	38,2±14,2	40,1±19,7	37,0±16,5
pNN50, %	15,7±8,5	15,3±4,8	14,9±6,9	16,3±6,8	15,0±10,1
TP, мс ²	4321,2±928,9	1624,4±982,8*	2367,1±793,4* [#]	1534,3±1002,9*	1322,6±1232,9* ¹
VLF, мс ²	2123,0±193,5	1298,1±345,2*	1654,8±254,9* [#]	1301,4±468,7*	1208,4±389,1* ¹
LF, мс ²	1078,5±101,0	541,6±103,1*	543,6±132,8*	532,7±123,7*	425,8±143,9* ^{#1}
HF, мс ²	826,5±111,5	267,5±111,3*	341,6±152,9* [#]	301,4±141,3*	287,3±121,1* ¹
LFn, отн.ед.	57,2±2,0	65,6±1,3*	65,3±3,2*	66,8±2,3*	72,5±1,8* ^{#1}
HFn, отн.ед.	45,3±1,9	29,5±1,4*	34,0±1,2* [#]	31,9±2,1*	28,7±2,6* ^{#1}
LF/HF, отн.ед.	1,36±0,29	2,51±0,76*	2,22±0,91* [#]	2,45±0,86*	2,81±1,02* ^{#1}

SDNN - стандартное отклонение среднего значения интервалов RR, г-MSSD – среднее отклонение разницы последовательных интервалов RR, pNN50 - частота последовательных интервалов RR, разница между которыми превышает 50 мс; TP – общая мощность спектра, VLF - мощность колебаний очень низкой частоты, LF – мощность колебаний низкой частоты, HF – мощность колебаний высокой частоты, LFn, HFn – нормализованные характеристики мощностей. * - достоверные различия по сравнению с контрольной группой, [#] - достоверные различия по сравнению с исходным данными, ¹ - достоверные различия между клиническими группами (p<0,05)

Во 2-й группе также отмечено уменьшение средней и максимальной ЧСС, однако при этом имело место достоверное увеличение количества ишемически значимых эпизодов депрессии сегмента ST, их суммарной продолжительности и снижение пороговой ЧСС (табл.2). При этом анализ параметров ВСР показал, что через 3 мес наблюдалось дальнейшее снижение SDNN, TP, VLF, LF и увеличение LFn (табл.3).

Таким образом, наше исследование показало, что у пациентов, получающих антрациклины, развивается безболевая ишемия миокарда, снижение ВСР, активация симпатического и угнетение парасимпатического звена вегетативной нервной системы. Причем по мере увеличения кумулятивной дозы

цитостатика выраженность этих изменений нарастает. Причины и возможные механизмы патогенеза ишемии миокарда, возникающей при воздействии антрациклиновых антибиотиков, обсуждались нами ранее[2].

Что касается выявленных нами нарушений ВСР, они могут быть связаны с влиянием нескольких факторов, и, прежде всего, токсическим действием антрациклинов на синусовый узел, на что косвенно указывает уменьшение максимальной и средней ЧСС по мере увеличения их кумулятивной дозы [6]. Кроме того, снижение ВСР, может быть связано с изменением выработки медиаторов нервными окончаниями или с состоянием рецепторов в сердечной мышце [8]. Так, в миокарде экспериментальных животных с

сердечной недостаточностью, индуцированной антрациклинами, зарегистрировано уменьшение содержания норэпинефрина [12], плотности β -адренергических рецепторов [5] и их десенситизация [10]. Все эти процессы в итоге и приводят к снижению ВСП. Естественно, и рецидивирующая ишемия миокарда, как следствие воздействия антрациклинов, усугубляет эти нарушения.

Наше исследование также показало, что терапия триметазидином способствовала уменьшению выраженности ишемии миокарда и повышению пороговой ЧСС, при которой она развивается. Кроме того, под влиянием этого препарата наблюдалось увеличение ВСП (возрастание SDNN, TP), снижение активности симпатического (уменьшение LF/HF) и активация парасимпатического звена нервной системы (возрастание HF, HFn).

Согласно данным литературы [9], нормализация ритмической деятельности сердца может происходить при воздействии препаратов, улучшающих функциональное состоя-

ние миокарда и коронарный кровоток. Триметазидин селективно ингибирует фермент 3-кетоацил-КоА-тиолазу, снижает окисление жирных кислот и стимулирует окисление глюкозы, ограничивает внутриклеточное накопление ионов кальция и натрия, оптимизирует выработку энергии митохондриями, поддерживает синтез АТФ и уменьшает ацидоз, препятствует образованию свободных радикалов [8]. Таким образом этот кардиопротектор оптимизирует метаболизм миокарда, что сопровождается улучшением функционирования адрено- и холинергических рецепторов, повышением чувствительности синусового узла к воздействиям вегетативной нервной системы. Следствием этих процессов может быть нормализация ВСП. Оптимизация метаболизма миокарда под влиянием триметазида обуславливает и его антиишемический эффект. Кроме того, этот кардиопротектор способен воздействовать на некоторые патогенетические механизмы кардиотоксического действия антрациклинов, а именно предотвращать активацию перекисного окисления липидов [11], дисфункцию митохондрий [13] и перегрузку кардиомиоцитов ионами кальция и натрия [13].

В целом, наше исследование показало, что триметазидин способен уменьшить тяжесть безболевой ишемии миокарда и нарушений ВСП, обусловленных токсическим действием антрациклиновых антибиотиков.

ВЫВОДЫ

1. Антрациклиновые антибиотики вызывают развитие безболевой ишемии миокарда, снижение ВСП, активацию симпатической и угнетение парасимпатической нервной системы.
2. Триметазидин способствует уменьшению тяжести безболевой ишемии миокарда, обусловленной токсическим действием антрациклинов.
3. На фоне приема триметазида у пациентов, получающих антрациклины, происходит увеличение ВСП, снижение симпатического и увеличение парасимпатического тонуса нервной системы.

Учитывая, что прием триметазида не позволил полностью предотвратить развитие ишемии миокарда и нарушения ВСП у пациентов, получающих антрациклиновые антибиотики, в дальнейшем перспективным является исследование эффективности его применения в комбинации с препаратами других групп, в частности, с блокаторами бета-адренергических рецепторов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вариабельность сердечного ритма. Стандарты измерения, физиологической интерпретации и клинического использования. Рабочая группа Европейского Кардиологического Общества и Северо-Американского общества стимуляции и электрофизиологии // Вестник аритмологии. -1999. - № 11. - С.53-78.
2. Ватутин Н.Т., Калинкина Н.В., Кетинг Е.В. и др. // Архив клинической и экспериментальной медицины. - 2001. - № 3. - С. 287-290.
3. /Ватутин Н.Т., Калинкина Н.В., Риджок В.В. // Вестник неотложной и восстановительной медицины. - 2005. - № 1. - С. 8-11.
4. Дабровски А., Дабровски Б., Пиотрович Р. Суточное мониторирование ЭКГ. -М.: "Медпрактика". -1998. - 208 с.
5. Капелько В.И., Швалев В.Н., Хаткевич А.Н. и др. // Кардиология. - 1997. - № 3. - С. 56-62.
6. /Коркушко О.В., Писарук А.В., Шатило В.Б. и соавт. Анализ variability ритма сердца в клинической практике (Возрастные аспекты).-Киев. - 2002. - 191 с.
7. /Перчаткин В.А., Чернов В.И., Максимов И.В., и др. // Патология кровообращения и кардиохирургия. - 2003. - № 2.- С. 55-58.
8. Шляхто Е.В. // Сердечная недостаточность. - 2003. - № 1. - С. 19-21.
9. Яблчанский Н.И., Бильченко А.В. // Украинский кардиолог. журнал. - 1999. - № 5. - С. 71-75.
10. Cirillo R., Sacco G., Venturella S. et.al. // J Cardiovasc Pharmacol. - 2000. - Vol. 35. - P.100-108.
11. Muraoka S., Miura T. // Free Radic Res. - 2004. - Vol. 38. - P. 963-968.
12. Nagami K., Yoshikawa T., Suzuki M. et. al. // Jpn Circ J. - 1997. - Vol. 61. - P. 249-255.
13. Nagy A.C., Tolnay E., Nagykalnai T., et. al // Orv Hetil. - 2004. - Vol. 145. - P. 2171-2176.
14. Szyszka A., Plesinski K., Trojnariska O. et. al. // Abstract of XXth Congress of the European Society of Cardiology. - Vienna (Austria). 1998.