

Использование миокардиального цитопротектора триметазида у пациента с гемодинамической стенокардией как пример назначения лекарственного средства вне инструкции

Цыганкова О. В.^{1,2}, Латынцева Л. Д.¹, Батлук Т. И.¹, Платонов Д. Ю.³, Ахмеджанов Н. М.⁴

¹Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ “Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук”. Новосибирск; ²ФГБОУ ВО “Новосибирский государственный медицинский университет” Министерства здравоохранения Российской Федерации. Новосибирск; ³ФГБОУ ВО “Тверской государственный медицинский университет” Министерства здравоохранения Российской Федерации. Тверь; ⁴ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины” Министерства здравоохранения Российской Федерации. Москва, Россия

Приведено описание клинического случая успешного применения миокардиального цитопротектора триметазида как универсального антиишемического агента у пациента с гемодинамической стенокардией на фоне аномалии развития коронарных артерий с наличием мышечного мостика. Представлено патогенетическое обоснование такого назначения.

Ключевые слова: off-label use, гемодинамическая стенокардия, триметазидин.

Для цитирования: Цыганкова О. В., Латынцева Л. Д., Батлук Т. И., Платонов Д. Ю., Ахмеджанов Н. М. Использование миокардиального цитопротектора триметазида у пациента с гемодинамической стенокардией как пример назначения лекарственного средства вне инструкции. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(6):116–120

doi:10.15829/1728-8800-2019-6-116-120



Конфликт интересов: не заявлен.

Поступила 25/02-2019

Рецензия получена 18/03-2019

Принята к публикации 22/03-2019



The use of the myocardial cytoprotector trimetazidine in a patient with angina as an example of off-label use

Tsygankova O. V.^{1,2}, Latyntseva L. D.¹, Batluk T. I.¹, Platonov D. Yu.³, Akhmedzhanov N. M.⁴

¹Scientific Research Institute of Therapy and Preventive Medicine, branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics. Novosibirsk; ²Novosibirsk State Medical University. Novosibirsk; ³Tver State Medical University. Tver; ⁴National Medical Research Center for Preventive Medicine. Moscow, Russia

The clinical case of the successful use of the myocardial cytoprotector trimetazidine as a universal anti-ischemic agent in a patient with hemodynamic angina due to myocardial bridging is described. The pathogenetic rationale for this prescription is presented.

Key words: off-label use, hemodynamic angina, trimetazidine.

Received 25/02-2019

Revision Received 18/03-2019

Accepted 22/03-2019

For citation: Tsygankova O. V., Latyntseva L. D., Batluk T. I., Platonov D. Yu., Akhmedzhanov N. M. The use of the myocardial cytoprotector trimetazidine in a patient with angina as an example of off-label use. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(6):116–120. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2019-6-116-120

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Tsygankova O. V. ORCID: 0000-0003-0207-7063, Latyntseva L. D. ORCID: 0000-0003-1913-5231, Batluk T. I. ORCID: 0000-0003-0635-3571, Platonov D. Yu. ORCID: 0000-0003-0635-3571, Akhmedzhanov N. M. ORCID: 0000-0003-3417-0895

АД — артериальное давление, ВЭМ — велоэргометрия, ГЛЖ — гипертрофия миокарда ЛЖ, ДП — двойное произведение, ЛЖ — левый желудочек, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, НТГ — нарушенная толерантность к глюкозе, ПНА — передняя нисходящая артерия, ФК — функциональный класс, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиография.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: novagirl@mail.ru

Тел.: +7 (913) 957-89-35

[Цыганкова О. В. — д.м.н., с.н.с. лаборатории клинических, биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, ²доцент кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией ФПК и ППВ, ORCID: 0000-0003-0207-7063, Латынцева Л. Д. — к.м.н., заслуженный врач РФ, зав. терапевтическим отделением клиники, с.н.с. лаборатории неотложной кардиологии филиала, ORCID: 0000-0003-1913-5231, Батлук Т. И. — аспирант, ORCID: 0000-0002-0210-2321, Платонов Д. Ю. — д.м.н., зав. кафедрой внутренних болезней ФДПО и ординатуры, главный внештатный специалист кардиолог МЗ Тверской области, ORCID: 0000-0003-0635-3571, Ахмеджанов Н. М. — к.м.н., в.н.с. отдела профилактики метаболических нарушений, ORCID: 0000-0003-3417-0895].

Нередко врач оказывается перед тяжелым выбором в клинических ситуациях, не прописанных в мировых и российских рекомендациях, когда появляется необходимость назначать лекарственные средства “off-label”. Ниже представлено описание пациента с гемодинамической стенокардией, которому был назначен триметазидин 80 мг/сут. (таблетки Предуктал ОД) вне официальной инструкции данного лекарственного средства.

Больной Б., 1965г рожд., отмечал боли в груди с 2002г. При записи электрокардиографии (ЭКГ) регистрировались неспецифические изменения, в связи с чем в 2003г обследовался в Научно-исследовательском институте терапии и профилактической медицины г. Новосибирска, где для диагностики латентной коронарной недостаточности и определения индивидуальной толерантности к физической нагрузке проводилось велоэргометрическое (ВЭМ) исследование. При средней толерантности пациента к физической нагрузке и максимальной достигнутой мощности в 150 Вт ВЭМ-тест был отрицательный. При регистрации ЭКГ были выявлены признаки нарушения реполяризации в боковой стенке левого желудочка (ЛЖ) — отрицательные зубцы Т в отведениях V5-V6, которые исчезали при переходе пациента в вертикальное положение, что позволяло расценивать их как позиционные. Суточное мониторирование ЭКГ также не выявило диагностически значимого смещения сегмента ST, в связи с чем диагноз ишемической болезни сердца был отвергнут.

Последние 10 лет частота кардиалгий не нарастала, однако появилась их ассоциация с физической нагрузкой, также отмечалось повышение цифр артериального давления (АД) до 160/100 мм рт.ст. Антигипертензивные препараты принимал нерегулярно, систематически за уровнем АД не следил. В ноябре 2017г при прохождении планового медицинского обследования была зарегистрирована отрицательная динамика на ЭКГ в виде признаков нарушения реполяризации в передневерхушечной и боковой стенках ЛЖ. Для исключения инфаркта миокарда был госпитализирован в МУЗ ГКБ № 1 г. Новосибирска, где диагноз не был подтвержден.

Через 1 мес. после выписки у пациента появились боли за грудиной при умеренных физических нагрузках (подъеме более чем на три лестничных пролета), купируемые нитроглицерином, в связи с чем выполнялась сцинтиграфия миокарда. По результатам двухэтапной (покой-нагрузка) ЭКГ-синхронизированной томосцинтиграфии имел место нормальный вариант перфузии миокарда в покое. В ответ на комбинированную нагрузку (ВЭМ + инфузия аденозинтрифосфата) были выявлены признаки двух неглубоких стресс-индуцированных дефектов перфузии в области нижней стенки ЛЖ (3 балла) и переднее-перегородочной области

ЛЖ (1 балл). Фракция выброса ЛЖ составила 48% в покое и 44% через час после нагрузки (рисунки 1, 2). При мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) коронарных артерий (рисунки 3, 4) атеросклеротического поражения не было выявлено, однако был обнаружен мышечный мостик на уровне дистального сегмента передней нисходящей артерии (ПНА), вызывавший сужение просвета в систолу ЛЖ, а также внутримышечное расположение дистального сегмента артерии тупого края. При этом существенной дисфункции ЛЖ не отмечалось. Выявленные аномалии коронарного русла были также подтверждены при последующем инвазивном коронароангиографическом исследовании.

Пациенту была подобрана комбинированная антигипертензивная терапия, включавшая ингибитор ангиотензин-превращающего фермента — периндоприл и блокатор медленных кальциевых каналов — амлодипин, на фоне которой отмечалось достижение целевых значений АД в большинстве измерений, однако сохранялись связанные и не связанные с физической нагрузкой боли в области сердца. Попытка приема длительно действующих нитратов была неудачной из-за выраженных цервикалгий.

В марте 2018г пациент вновь был госпитализирован в плановом порядке для коррекции лечения и уточнения сопутствующей патологии. Клиническая характеристика ангинозных болей на момент поступления в стационар соответствовала стенокардии напряжения II функционального класса (ФК). При обследовании был также выявлен ряд

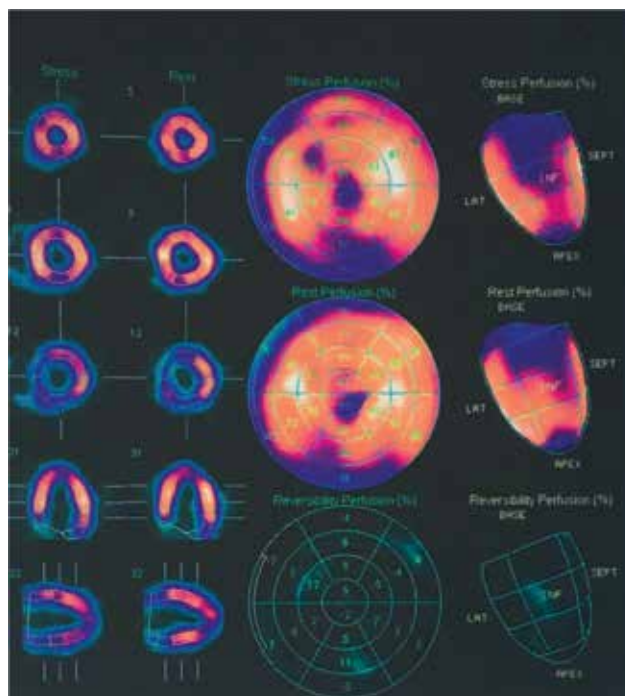


Рис. 1 Сцинтиграфия миокарда.

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

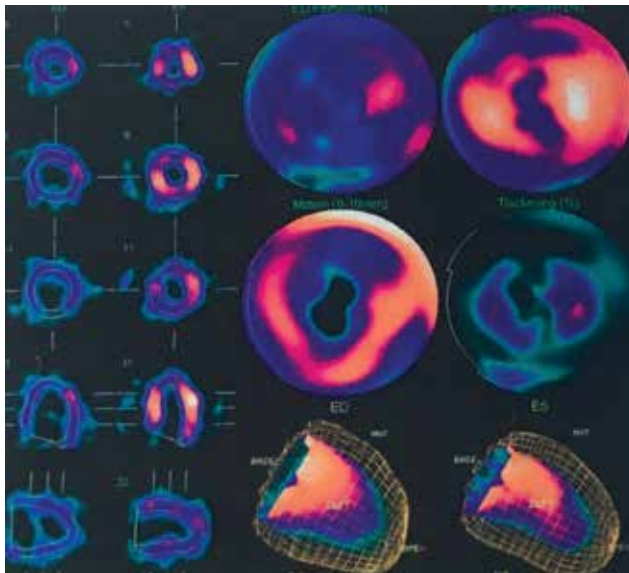


Рис. 2 Сцинтиграфия миокарда.

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

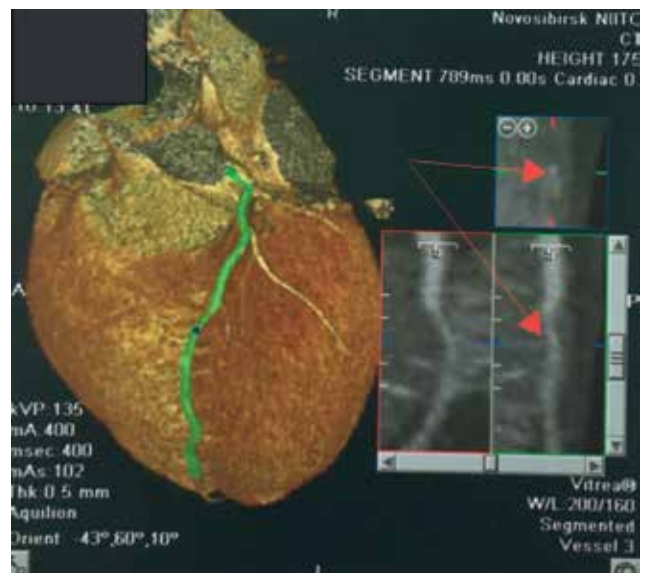


Рис. 3 МСКТ коронарных артерий.

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

метаболических нарушений: гиперхолестеринемия, гипоальфахолестеринемия, гиперурикемия, признаки неалкогольного стеатогепатита минимальной степени активности на фоне абдоминального ожирения, нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ). На ЭКГ регистрировался синусовый ритм с частотой 62 уд./мин, имелись признаки гипертрофии миокарда ЛЖ (ГЛЖ) с систолической перегрузкой.

При ультразвуковом исследовании брахиоцефальных артерий была выявлена гиперэхогенная атеросклеротическая бляшка в бифуркации левой общей сонной артерии со стенозом просвета 50%. Данные ЭхоКГ: диаметр аорты 3,9 см. Размер левого предсердия 4,8×6,2 см, конечный диастолический размер ЛЖ 5,4 см, конечный систолический размер ЛЖ 3,3 см. Фракция выброса ЛЖ из апикального доступа 70%. Толщина межжелудочковой перегородки 1,6 см, толщина задней стенки ЛЖ 0,9 см. Размер правого желудочка 3,9 см. Масса миокарда ЛЖ 283 г. Склероз и незначительная дилатация корня аорты, восходящей аорты. Склероз митрального кольца, митральная регургитация 1 степени. ГЛЖ средней выраженности. Умеренная дилатация обоих предсердий. Незначительная диастолическая дисфункция ЛЖ, без нарушения глобальной систолической функции. Локальных зон нарушения сократимости миокарда не выявлено. Данные суточного мониторинга ЭКГ: Основной ритм — синусовый со средней частотой сердечных сокращений (ЧСС) 64 уд./мин. Ишемических изменений сегмента ST не зарегистрировано (при максимальной ЧСС 120 в мин). Нарушения ритма представлены редкими одиночными наджелудочковыми экстрасистолами, субъективно не ощущаемыми.

С учетом результатов проведенного обследования был установлен клинический диагноз: Гипертоническая болезнь 2 стадии, артериальная гипертензия 2 степени, риск 3. Аномалия развития коронарных артерий с наличием мышечного мостика ПНА в дистальном сегменте, внутримышечного расположения дистального отдела артерии тупого края. Гемодинамическая стенокардия II ФК. Хроническая сердечная недостаточность I стадии, ФК II по NYHA. Абдоминальное ожирение 1 степени, прогрессирующее течение. НТГ. Неалкогольная жировая болезнь печени: стеатогепатит минимальной степени биохимической активности. Атеросклероз брахиоцефальных артерий. Атеросклеротическая бляшка левой общей сонной артерии. Гиперхолестеринемия, гиперурикемия.

Пациенту был рекомендован прием таблеток периндоприла/амлодипина 10/10 мг утром, таблеток бисопролола 2,5 мг утром, таблеток метформина 850 мг 2 раза/сут., таблеток розувастатина 20 мг вечером, таблеток Ацетилсалициловой кислоты 100 мг вечером. Вскоре бисопролол пришлось отменить из-за выраженной брадикардии. В связи с тем, что ангинозные боли неатеросклеротического генеза, соответствующие стенокардии напряжения II ФК, сохранялись на фоне достижения целевых значений АД, пациент имел невысокий порог толерантности к физической нагрузке, а средняя ЧСС по данным суточного мониторинга ЭКГ составила ~60 уд./мин, по заключению консилиума и с согласия пациента дополнительно был назначен миокардиальный цитопротектор триметазидин в виде таблеток Предуктал ОД 80 мг/сут. Уже через 2 нед. после инициации терапии триметазидином пациент отметил, что

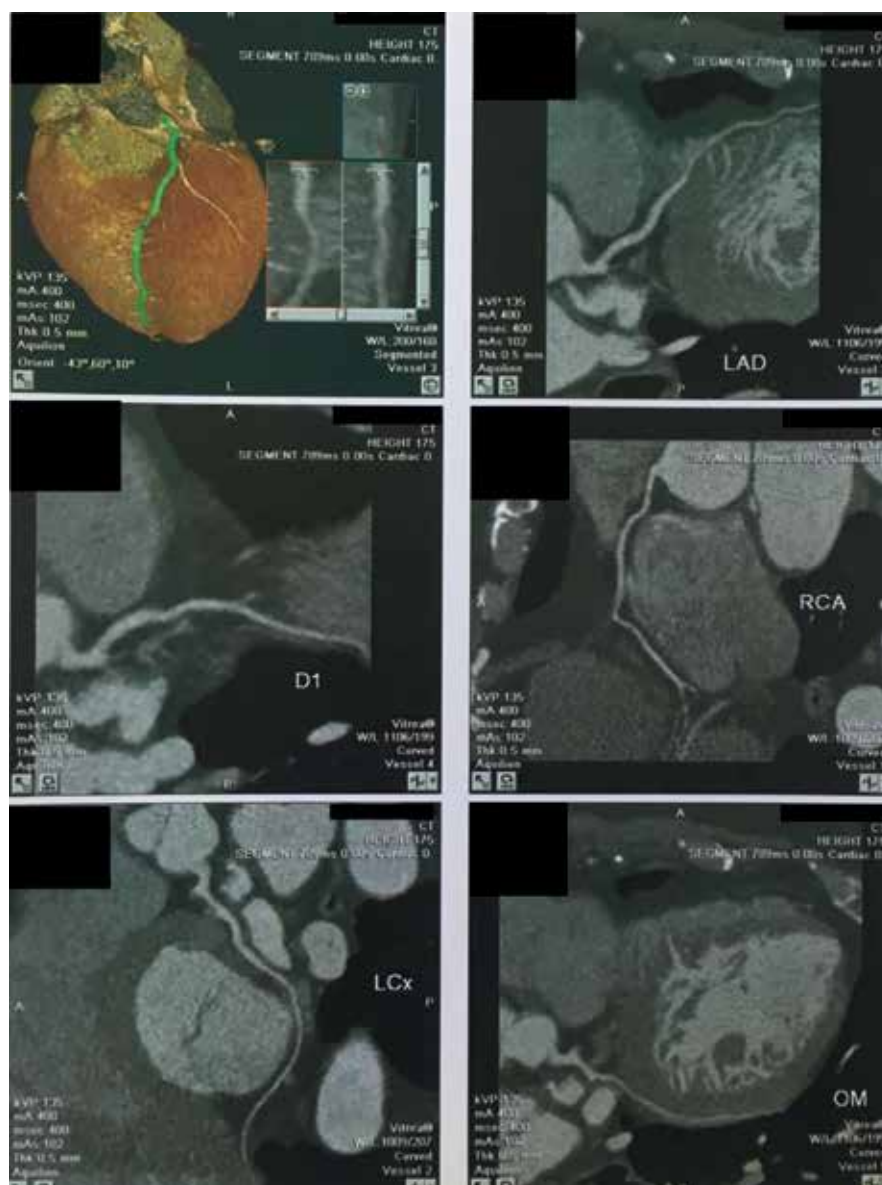


Рис. 4 МСКТ коронарных артерий.

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

приступы стенокардии в рамках повседневной физической активности его не беспокоили, свое самочувствие он оценил как удовлетворительное.

Для индивидуального анализа эффективности лечения гемодинамической стенокардии перед назначением триметазидина и на фоне терапии им был проведен ВЭМ-тест. В исходном тесте пациент достиг уровня нагрузки в 75 Вт. ЧСС в покое составила 58 уд./мин, на пике нагрузки — 144 уд./мин (82% от максимальной ЧСС по возрасту), АД — 115/87 мм рт.ст. и 173/102 мм рт.ст., соответственно. Двойное произведение (ДП) равнялось 249 у.е. Критерий прекращения теста — достижение субмаксимальной ЧСС. Болей в груди, аритмии, изменений сегмента ST не было. Заключение: нагрузочный. тест в плане выявления транзиторной ишемии

миокарда, отрицательный; достигнутый уровень нагрузки и величина ДП не исключают возможность стенокардии напряжения (не >II ФК).

В ВЭМ-тесте через 3 мес. терапии пациент достиг уровня нагрузки 125 Вт. ЧСС в покое составила 66 уд./мин, на максимальной нагрузке — 148 уд./мин (84% от максимальной); АД — 115/87 мм рт.ст. и 195/98 мм рт.ст., соответственно; ДП — 289 у.е. Критерий прекращения теста — достижение субмаксимальной ЧСС. Болей в груди, аритмии, изменений сегмента ST не было. Заключение: нагрузочный тест, в плане выявления транзиторной ишемии миокарда, отрицательный; достигнутый уровень нагрузки и величина ДП не исключают возможность стенокардии напряжения (не >I ФК); по сравнению с предыдущей пробой отмечается

положительная динамика в отношении толерантности к нагрузке.

Описанный клинический случай подробно иллюстрирует динамику ангинозных болей, неассоциированных с коронарным атеросклерозом, которые были расценены как гемодинамическая стенокардия у пациента с аномалией расположения коронарных артерий, при которой сосуд частично локализуется в толще миокарда, а не непосредственно под эпикардом. К предрасполагающим факторам, участвовавшим в реализации клинической значимости “ныряющей” коронарной артерии, явились ГЛЖ, обусловленная длительным плохим контролем АД и микрососудистая дисфункция на фоне метаболических нарушений [1].

В терапии пациентов с интрамуральным ходом коронарной артерии используют дигидропиридиновые антагонисты кальциевых каналов, β -адреноблокаторы, некоторые врачи прибегают к назначению нитратов, которые не всегда оказывают ожидаемый клинический эффект, а качество жизни пациентов остается неудовлетворительным. Действительно, терапия препаратами с отрицательным ино- и хронотропными эффектами патогенетически обоснована, поскольку снижается потребность миокарда в кислороде и внутримиекардиальное давление. Однако необходимо помнить, что ишемия миокарда, которая возникает при данном состоянии, не имеет доказанной атеросклеротической основы, поэтому выбор препарата может быть обоснован воздействием на ее механизмы *per se*.

Универсальным направлением для решения этой задачи является миекардиальная цитопротекция, устраняющая дисбаланс между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой, не обладая при этом гемодинамическим действием. Принципиальное значение имеет тот факт, что использованный триметазидин не только восстанавливает функциональную связь между гликолизом и окис-

лением пирувата в митохондриях, нейтрализует внутриклеточное закисление цитоплазмы, улучшает ионный гомеостаз, но и оптимизирует расход кислорода в условиях ишемии, переключая его метаболизм с окисления свободных жирных кислот на глюкозу за счет селективного ингибирования длинноцепочечной 3-кетоацил-КоА-тиолазы и прямого стимулирования пируватдегидрогеназы [2].

Уменьшение клеточной ишемии приводит к сокращению количества эпизодов рефрактерной стенокардии и улучшению сократительной функции гибернирующего миокарда, что нашло свое клиническое подтверждение при изучении триметазидина у пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование, чрескожные коронарные вмешательства, где препарат оказал положительное влияние на электрическую стабильность миокарда, признаки ишемии, оцененные при мониторингировании ЭКГ по Холтеру, систолическую функцию ЛЖ [3, 4].

Официальная инструкция регламентирует назначение триметазидина только у пациентов с верифицированной ишемической болезнью сердца, однако как в российской, так и в зарубежной литературе имеются описания его назначения “off-label”, в т.ч. у пациентов с тяжелыми клапанными пороками [5], хронической сердечной недостаточностью как с ишемической, так и неишемической этиологии [6], при заболевании артерий нижних конечностей [7].

Таким образом, врач, назначая препарат “вне инструкции”, всегда выходит за рамки рекомендаций, но, основываясь на доказательной базе, опыте применения другими специалистами этого препарата, его назначение возможно у сложного пациента.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Tsygankova OV, Nikolayev KYu, Fedorova EL, Bondareva ZG. Exchange of sex hormones in the body of a man through the prism of cardio-vascular risk. Atherosclerosis and dyslipidemia. 2014;1(14):17-25. (In Russ.) Цыганкова О.В., Николаев К.Ю., Федорова Е.Л., Бондарева З.Г. Обмен половых гормонов в организме мужчины через призму кардиоваскулярного риска. Атеросклероз и дислипидемия. 2014;1(14):17-25.
2. Myocardial defense in myocardial revascularization: focus on Preductal MB®. Talk with professor Yuri Mihajlovich Lopatin. Meditsinskii sovet. 2013;(9):98-100. (In Russ.) Защита миокарда при реваскуляризации миокарда: фокус на Предуктал MB®. Беседа с д.м.н., профессором Юрием Михайловичем Лопатиным. Медицинский совет. 2013;(9):98-100. doi:10.21518/2079-701X-2013-9-98-100.
3. Michaelides AP, Spiropoulos K, Dimopoulos K, et al. Antianginal Efficacy of the Combination of Trimetazidine-Propranolol Compared with Isosorbide Dinitrate-Propranolol in Patients with Stable Angina. Clin Drug Invest. 1997;13:8-14. doi:10.2165/00044011-199713010-00002.
4. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Russ J Cardiol. 2015;(2):5-81. (In Russ.) Рекомендации по реваскуляризации миокарда 2014. Рабочая группа по реваскуляризации миокарда Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов (EACTS). Российский кардиологический журнал. 2015;(2):5-81. doi:10.15829/1560-4071-2015-2-5-81
5. Egorov IV. Stenosis of the aortic estuary: features of antianginal treatment. Consilium Medicum. 2009;01:88-93. (In Russ.) Егоров И.В. Стеноз устья аорты: особенности антиангинального лечения Consilium Medicum. 2009;01:88-93.
6. Trukhan DI, Mazurov AL, Davydov EL. Myocardial cytoprotector trimetazidine MB — preparat increases the effectiveness of treatment of chronic heart failure and coronary heart disease. Meditsinskii sovet. 2017;(7):75-83. (In Russ.) Трухан Д.И., Мазуров А.Л., Давыдов Е.Л. Миокардиальный цитопротектор триметазидин MB — препарат, повышающий эффективность лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью и ишемической болезнью сердца. Медицинский совет. 2017;(7):75-83. doi:10.21518/2079-701X-2017-4-75-83.
7. Vitale C, Marazzi G, Pelliccia F, et al. Trimetazidine improves exercise performance in patients with peripheral arterial disease. Pharmacol Res. 2011 63:278-83. doi:10.1016/j.phrs.2011.01.003.