



Триметазидин при болни с коронарна болест на сърцето и на терапия с фосфодиестеразен инхибитор

Д-р Борислав Георгиев

Национална кардиологична болница

При мъже на средна и напреднала възраст еректилната дисфункция често е свързана с наличието на изявена атеросклероза, както и може да бъде в резултат на странични ефекти на прилагани медикаменти. Връзката между коронарната болест на сърцето и еректилната дисфункция се потвърждава от резултатите от няколко проучвания, които показаха, че рисковите фактори за атеросклероза и степента на коронарната атеросклероза корелират със степента на затруднения при постигане и поддържане на ерекция.

Въвеждането на инхибиторите на фосфодиестераза 5 (ФДЕ5) промени терапевтичния подход към пациентите с еректилна дисфункция. Инхибиторите на ФДЕ5 обаче имат значителни системни хемодинамични ефекти при съвместен прием с медикаменти, освобождаващи азотен оксид, като нитрати, тъй като и двата класа медикаменти действат вазодилатиращо по сходни механизми и това повишава риска от развитие на животозастрашаваща хипотония. Няколко проучвания показаха, че инхибиторите на ФДЕ5 могат да бъдат използвани сигурно при пациенти със стабилна коронарна болест, при които ограничението за употребата им зависи от способността да извършват физическа активност с определен интензитет при сексуален акт без симптоми на миокардна исхемия.

В търсенето на алтернативна терапия за пациентите с коронарна болест на терапия с нитрати, които имат нужда и от лечение за еректилна дисфункция, е проведено проучване, в което пациенти с доказана миокардна исхемия са рандомизирани към дългосрочна терапия с нитрати или дългосрочна терапия с триметазидин плюс силденафил преди сексуален акт, проследявани чрез амбулаторно ЕКГ-мониторирание, или преди тест с физическа активност. При пациентите с хронична стабилна коронарна болест и индуцирана от физическото натоварване миокардна исхемия триметазидин намалява исхемичните епизоди, свързани с ежедневната активност, в същата степен, както и нитратите. Резултатите от проучването показаха също, че комбинацията от триметазидин и единична доза силденафил 100 mg превъзхожда терапията с нитрати за контрол на исхемичните епизоди по време на сексуален акт и физическа активност. Резултатите от това проучване показват, че замяната на нитратите с триметазидин не е свързана с рискове при пациенти с коронарна болест на сърцето, нуждаещи се от терапия с инхибитори на ФДЕ5.

При мъже на средна и напреднала възраст еректилната дисфункция (ЕД) често е свързана с наличието на изявена атеросклероза, странични ефекти на сърдечно-съдовите медикаменти, наличието на сърдечно-съдови рискови фактори или комбинация от тези фактори.¹⁻² Връзката между коронарната болест на сърцето и еректилната дисфункция се потвърждава от резултатите от няколко проучвания, които показаха, че коронарните рискови фактори и степента на коронарната атеросклероза корелират с ЕД.¹

Съдовата ЕД е свързана основно с нарушената ендотелна функция, а ендотелната дисфункция е ранен стадий в развитието и прогресията на атеросклерозата. Много автори казват, че ендотелната дисфункция е равна на еректилна дисфункция. Намалението на еректилната функция може да се установи много

преди клиничната изява на атеросклерозата. Наскоро бе предположено, че ЕД предшества клиничната манифестация на коронарната болест на сърцето и при асимптоматични пациенти е маркер за наличието на коронарна болест.³⁻⁵ Pritzker⁴ съобщава, че в група от 50 мъже със съдова ЕД, но без симптоми на стенокардия, 28 мъже имат положителен тест с физическо натоварване, 20 мъже от тях са се съгласили да им бъде извършена коронарна ангиография и при тях е установена сигнификантна коронарна болест. Подобни резултати съобщават и Montorsi et al.,³ които доказаха, че ЕД предшества клиничната изява на ангина с около 3 години.

Въвеждането на инхибиторите на фосфодиестераза 5 (ФДЕ5) промени терапевтичния подход към пациентите с еректилна дисфункция. В резултат на това

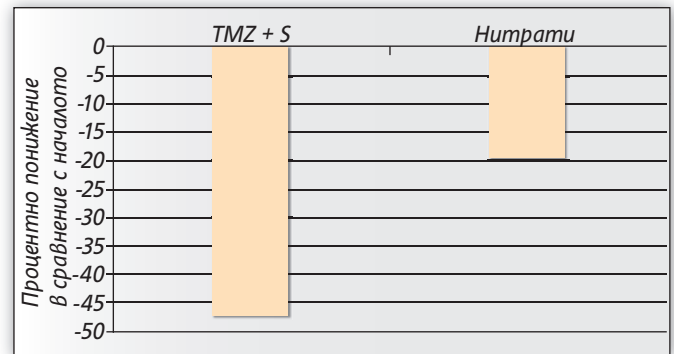


повече мъже – включително със сърдечно заболяване, днес търсят терапия за еректилната си дисфункция. Инхибиторите на ФДЕ5 обаче имат значителни системни хемодинамични ефекти при съвместен прием с медикаменти, освобождаващи азотен оксид, като нитрати, тъй като и двата класа медикаменти действат вазодилатиращо по сходни механизми и това повишава риска от развитие на животно-застрашаваща хипотония.⁶ Приложението на инхибитори на ФДЕ5 е строго противопоказано при пациенти, приемащи нитрати под каквато и да е форма, според препоръките на Американския кардиологичен колеж и Американската кардиологична асоциация.⁶ Няколко проучвания показаха, че инхибиторите на ФДЕ5 могат да бъдат използвани сигурно при пациенти със стабилна коронарна болест,⁷⁻¹⁰ при които ограничението за употребата им зависи от способността да извършват физическа активност с определен интензитет при сексуален акт без симптоми на миокардна исхемия.^{7, 11} Бе доказано, че метаболитните нужди по време на сексуален акт (с постоянния партньор) възлизат на около 3 метаболитни еквивалента и че пациентите без индуцируема исхемия при това ниво на физическо натоварване могат да правят секс без риск.¹¹

Терапевтичният подход към пациенти с коронарна болест на сърцето и ЕД се основава на приложението на медикаменти, които намаляват миокардната исхемия без негативен ефект върху еректилната функция. Patrizi et al.¹² показаха, че при пациенти с коронарна болест на сърцето на терапия с ателолол приемът на силденафил не понижава физическия толеранс. Бета-блокери и калциевите антагонисти – медикаменти, използвани обичайно за терапия на ангина, могат да влошат допълнително еректилната функция при пациентите с умерено изразена дисфункция. Следователно съществува необходимост от терапевтични възможности за редукация на миокардната исхемия без нарушение на еректилната функция при пациенти с коронарна болест.

Триметазидин е метаболитен, антиисхемичен медикамент, широко използван в терапията на стенокардията и индуцираната от физическо натоварване миокардна исхемия. Той модулира използването на енергийните субстрати в сърцето и подобрява миокардната исхемия без значителни промени в сърдечната честота, артериалното налягане и зависимостта честота/налягане при покой и при физическо натоварване.¹³⁻¹⁸ Поради механизма си на действие и липсата на негативен ефект върху еректилната функция, триметазидин може успешно да се прилага за терапията на пациенти с коронарна болест на сърцето и еректилна дисфункция, които се нуждаят от лечение с инхибитори на ФДЕ5.

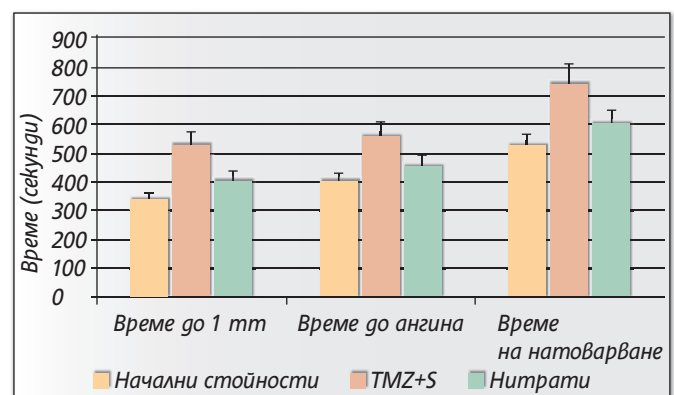
В търсенето на алтернативна терапия за пациентите с коронарна болест на терапия с нитрати, които имат нужда и от лечение за еректилна дисфункция, е проведено проучване,¹⁹ в което пациенти с доказана



Фиг. 1. Ефекти на комбинацията от триметазидин и силденафил (TMZ+S) и нитратите върху исхемичните епизоди по време на сексуална активност; * $p < 0.04$

миокардна исхемия са рандомизирани към дългосрочна терапия с нитрати или дългосрочна терапия с триметазидин плюс силденафил преди сексуален акт, проследявани чрез амбулаторно ЕКГ-мониторирание или тест преди физическа активност. При пациентите с хронична стабилна коронарна болест и индуцирана от физическото натоварване миокардна исхемия триметазидин понижава исхемичните епизоди, свързани с ежедневната активност, в същата степен, както и нитратите. Резултатите от проучването показаха също, че комбинацията от триметазидин и единична доза силденафил 100 mg превъзхожда терапията с нитрати за контрол на исхемичните епизоди по време на сексуален акт и физическа активност (фиг. 1). Резултатите от това проучване показват, че замената на нитратите с триметазидин не е свързана с рискове при пациенти с коронарна болест, нуждаещи се от терапия с инхибитори на ФДЕ5. Важно е да се отбележи, че комбинацията силденафил + триметазидин е значително по-ефективна от монотерапията с нитрати в контрола на миокардната исхемия по време на сексуален акт.

В друго кръстосано проучване²⁰ бе сравнен ефектът на комбинацията триметазидин + силденафил с ефекта от дългосрочната терапия с нитрати по отношение на индуцираната от физическо натоварване миокардна исхемия при пациенти с коронарна болест



Фиг. 2. Ефекти на комбинираната терапия с триметазидин + силденафил (TMZ+S) и терапията с нитрати върху физическия капацитет. Време до настъпване на исхемия, $p < 0.01$ за всички сравнения на TMZ+S спрямо началото; $p < 0.05$ за всички сравнения на TMZ+S спрямо нитрати + плацебо (P)²⁰

на сърцето. Комбинацията от триметазидин и силденафил отново се оказва по-ефективна от дългосрочната терапия с нитрати по отношение на подобрението на физическия капацитет – продължителност на натоварване, време до настъпване на ангинозната симптоматика, време до максимално натоварване (фиг. 2), което отново потвърждава превъзходството на комбинираната терапия с триметазидин + силденафил пред дългосрочната терапия с нитрати.

Резултатите от тези проучвания вероятно се дължат на взаимното потенциране на антиисхемичния ефект на двата медикамента. При пациенти с коронарна болест силденафил не нарушава сърдечно-съдовия отговор към физическо натоварване и ефективно подобрява продължителността на физическото натоварване,

времето до настъпване на ангинозна симптоматика и миокардната исхемия. Това показва, че при пациентите с коронарна болест силденафил не понижава физическия капацитет под нивото, необходимо за провеждане на сексуален акт, и има антиисхемични свойства.

Следователно, триметазидин може да се приеме за подходящ антиисхемичен медикамент за терапия на пациенти със сърдечно-съдова болест и ЕД, нуждаещи се от лечение и с инхибитор на ФДЕ5. При пациентите на терапия с нитрати, при които има абсолютни контраиндикации за приложение на инхибитори на ФДЕ5, нитратите могат да бъдат заменени сигурно и ефективно с триметазидин. Тези резултати могат да насърчат прегниването на терапия за еректилната дисфункция при пациенти с коронарна болест на сърцето.

Книгопис

1. Feldman HA, Johannes CB, Derby CA, et al. Erectile dysfunction and coronary risk factors: prospective results from the Massachusetts male aging study. *Prev Med* 2000; 30:328–338.
2. Jackson G. Erectile dysfunction and cardiovascular disease. *Int J Clin Pract* 1999; 53:363–368.
3. Montorsi F, Briganti A, Salonia A, et al. Erectile dysfunction prevalence, time of onset and association with risk factors in 300 consecutive patients with acute chest pain and angiographically documented coronary artery disease. *Eur Urol* 2003; 44:360–365.
4. Pritzker MR. The penile stress test: a window to the hearts of man? *Circulation* 1999; 100(18):1–711.
5. Kawanishi Y, Sogou T. Screening of ischemic heart disease with cavernous artery blood flow in erectile dysfunction patients. *Int J Impot Res* 2001; 13:100–103.
6. Cheitlin MD, Hutter AM, Brindis RG, et al. ACA/AHA Expert Consensus Document. Use of sildenafil (Viagra) in patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:273–282.
7. Conti CR, Pepine CJ, Sweeney M. Efficacy and safety of sildenafil citrate in the treatment of erectile dysfunction in patients with ischemic heart disease. *Am J Cardiol*. 1999;83:29C–34C.
8. Debusk R, Drory Y, Goldstein I, et al. Management of sexual dysfunction in patients with cardiovascular disease: recommendations of the Princeton consensus panel. *Am J Cardiol* 2000; 86:175–181.
9. Hermann HC, Chang G, Klugherz, Mahoney PD. Hemodynamic effects of sildenafil in men with severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000; 342:1622–1626.
10. Kloner RA. Sex and the patient with cardiovascular risk factors: focus on sildenafil. *Am J Med* 2000; 109:135–215.
11. Drory Y, Shapira I, Fisman EZ, Pines A. Myocardial ischemia during sexual activity in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1995; 75:835–837.
12. Patrizi R, Leonardo F, Pelliccia F, et al. Effect of sildenafil citrate upon myocardial ischemia in patients with chronic stable angina in therapy with beta-blockers. *Ital Heart J* 2000; 2:841–844.
13. Detry JM, Sellier P, Pennaforte S, Cokkinos D, Dargie H, Mathes P. Trimetazidine: a new concept in the treatment of angina. Comparison with propranolol in patients with stable angina. Trimetazidine European Multicenter Study Group. *Br J Clin Pharmacol* 1994; 37:279–288.
14. Gallet M. Clinical effectiveness of trimetazidine in stable effort angina: a double blind versus placebo controlled study. *Presse Med* 1986; 15:1779–1782.
15. Levy S. Combination therapy of trimetazidine with diltiazem in patients with coronary artery disease. Group of South of France Investigators. *Am J Cardiol* 1995; 76:12B–16B.
16. Marzilli M, Klein W. Efficacy and tolerability of trimetazidine in stable angina: a metaanalysis of randomized, double blind, controlled trials. *Coron Artery Dis* 2003; 14:171–179.
17. Sellier P. The effects of trimetazidine on ergometric parameters in exercise-induced angina: controlled multicenter double blind versus placebo study. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1986; 79:1331–1336.
18. Szwed H, Sadowski Z, Elikowski W, et al. Combination treatment in stable effort angina using trimetazidine and metoprolol: results of a randomized, double-blind, multicentre study (TRIMPOL II). TRIMetazidine in POLand. *Eur Heart J* 2001; 22:2267–2274.
19. Rosano G, Vitale C, Patrizi R, et al. Trimetazidine plus sildenafil are more effective than nitrates in the control of myocardial ischemia during sexual activity in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2005; 95:327–331.
20. Rosano G, Marazzi G, Patrizi R, Vitale C, Cerquetani E, Fini M. Comparative effect of nitrates and trimetazidine plus sildenafil on exercise-induced myocardial ischemia. Implications for patients with erectile dysfunction. *Eur Heart J* 2004; Abstracts.