

Влияние триметазида МВ на ремоделирование сердца у больных стабильными формами ишемической болезни сердца

Е.М. Хурс^{1,2}, Ю.А. Зиновьева¹, А.В. Поддубная^{1,2}, И.И. Коцюба^{1,2}, О.Г. Смоленская²

¹Медицинский центр «Шанс»; ²Уральская государственная медицинская академия. Екатеринбург, Россия

Trimetazidine MR effects on heart remodeling in stable coronary heart disease patients

E.M. Khurs^{1,2}, Yu.A. Zinovyeva¹, A.V. Poddubnaya^{1,2}, I.I. Kotsuba^{1,2}, O.G. Smolenskaya²

¹Medical Center «Chance»; ²Ural State Medical Academy. Yekaterinburg, Russia

Цель. Изучить влияние триметазида МВ на ремоделирование левого желудочка (ЛЖ) у пациентов со стабильными формами ишемической болезни сердца (ИБС) и артериальной гипертензией (АГ), получающих комбинированную терапию.

Материал и методы. Обследованы 114 пациентов: I группа – 65 здоровых лиц (средний возраст 31,38 лет), II – 49 больных ИБС + АГ (средний возраст 62,32 лет), не получавших лечения. Всем пациентам выполняли трансторакальную эхокардиографию с расчетом систолического и диастолического индексов сферичности, индекса ремоделирования (ИР), миокардиального стресса в систолу и диастолу (МСс и МСд), индекса массы миокарда ЛЖ, относительной толщины стенок ЛЖ (ОТС).

Результаты. После 3-месячной, комбинированной, 4-компонентной терапии стабилизация клинического состояния пациентов не сопровождалась значимыми изменениями характера ремоделирования ЛЖ, достоверно снизился только МСс после подключения Предуктала МВ. При стабильном удовлетворительном состоянии больных и отсутствии очевидной клинической динамики, неизменной фракции выброса, значимо улучшились структурно-функциональные характеристики сердца: произошли достоверные снижения ($p < 0,00001$) МСс (145,68±11,35 и 124,51±7,89); МСд (160,72±16,78 и 156,24±12,11), конечно-диастолического давления (14,81±3,16 и 11,9±1,91 мм рт.ст.) и конечно-диастолического напряжения стенки ЛЖ (1967,33±337,27 и 1519,99±224,74 дин/см²), увеличился ИР (93,72±8,48 и 100,87±9,74). Улучшились показатели диастолической функции ЛЖ. Снизился функциональный класс NYHA.

Заключение. Показаны позитивное влияние на жесткостную, сократительную активности миокарда и анти-ремоделирующий эффект триметазида МВ, согласно механизму его действия. Препарат может быть использован в качестве средства, улучшающего процессы ремоделирования в рамках комбинированной терапии ИБС.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, ремоделирование сердца, триметазидин.

Aim. To study trimetazidine MR effects on left ventricular (LV) remodeling in stable coronary heart disease (CHD) patients with completely controlled effort angina and arterial hypertension (AH), who received combined treatment.

Material and methods. In total, 114 individuals were examined: Group I – 65 healthy volunteers (mean age 31,38 years); Group II – 49 untreated CHD and AH patients (mean age 62,32 years). All participants underwent transthoracic echocardiography, with calculation of systolic and diastolic spherical index, remodeling index (RI), systolic and diastolic myocardial stress (MSs, MSd), LV myocardial mass index, LV relative wall thickness (RWT).

Results. After three months of combined, four-component treatment, clinical stabilization was not associated with significant changes in LV remodeling, only MSs reduced significantly after adding Preductal MV to the treatment. In stable good clinical status, no obvious clinical dynamics, and unchanged ejection fraction, structural and functional cardiac parameters improved substantially, with reduction ($p < 0,00001$) in MSs (145,68±11,35 and 124,51±7,89); MSd (160,72±16,78 and 156,24±12,11), end-diastolic pressure (14,81±3,16 and 11,9±1,91 mm Hg), end-diastolic LV wall strain (1967,33±337,27 and 1519,99±224,74 dyne/cm²), as well as with increase in RI (93,72±8,48 and 100,87±9,74). LV diastolic function parameters improved, NYHA functional class reduced.

Conclusion. Trimetazidine MR beneficial effects on myocardial elasticity, contractility, and remodeling were demonstrated. The medication can be used as an anti-remodeling agent in combined CHD treatment.

Key words: Coronary heart disease, arterial hypertension, heart remodeling, trimetazidine.

Введение

В поисках обоснованных тактических подходов к лечению больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) в последние годы в научных и практических работах активно исследуется проблема ремоделирования сердца. Понятие ремоделирование включает изменение биохимических, электрофизиологических параметров, механических, жесткостных характеристик в связи с патологическими состояниями [1-3]. Ремоделирование сердца и изменение его функционального состояния – динамические процессы, отражающие как патологические аспекты [4,5], так и терапевтические воздействия [6,7].

Цитопротективная терапия занимает важное место в лечении больных ишемической болезнью сердца (ИБС). Ингибитор 3-кетоацил-КоА – тиолазы триметазидин (Предуктал® МВ, Лаборатории Сервье, Франция) доказал свою клиническую эффективность за счет оптимизации энергетического метаболизма сердечной мышцы. Во множестве экспериментальных и клинических исследований показано, что Предуктал® МВ относится к антиангинальным препаратам нового класса, реализующим свое действие на клеточном уровне [8,9], повышает толерантность к физической нагрузке (ТФН) [10,11]. Продемонстрировано, что комбинация Предуктала® МВ с антиангинальными препаратами гемодинамического механизма действия приводит к достоверному снижению количества приступов стенокардии и дополнительного потребления короткодействующих нитратов при лечении стабильной стенокардии [12,13]. Выполнены работы по изучению положительного влияния препарата на постинфарктное ремоделирование левого желудочка (ЛЖ) [14,15].

При удовлетворительном состоянии больного, скорректированной гемодинамике, отсутствии стенокардии обосновать целесообразность и режим назначения метаболических средств в конкретных клинических ситуациях достаточно сложно. Довольно затруднительно оценить эффективность цитопротективной терапии у стабильных больных при рутинном общеклиническом обследовании.

Влияние медикаментозных средств, используемых для лечения ИБС в сочетании с артериальной гипертонией (АГ), на характер структурно-функциональной перестройки ЛЖ сердца изучается различными методами [1,2]. Однако, точные и информативные методики не всегда

доступны в общеклинической практике. В настоящем исследовании использованы возможности трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ).

Целью исследования было изучение влияния Предуктала® МВ на ремоделирование ЛЖ у пациентов со стабильными формами ИБС с полностью скорректированной стенокардией напряжения, получающих комбинированную терапию.

Материал и методы

Обследованы 114 пациентов: первая (I) группа включала 65 здоровых лиц (средний возраст $31,38 \pm 2,45$ лет), вторая (II) – 49 больных ИБС в сочетании с АГ (ИБС + АГ) (средний возраст $62,32 \pm 3,02$ лет), не получающих медикаментозной терапии. Характеристика выборки представлена в таблице 1.

Всем пациентам выполняли общеклиническое обследование. Проводили трансторакальную ЭхоКГ на аппарате Aloka-3500 по стандартному протоколу; дополнительно рассчитывались следующие показатели:

- индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ): $ИММЛЖ = ММЛЖ/BSA$

- систолический и диастолический индексы сферичности ЛЖ (ИСс и ИСд)

- $ИСс = КСР/Нс$, где КСР – конечный систолический размер; Нс – высота ЛЖ в систолу

- $ИСд = КДР/Нд$, где КДР – конечный диастолический размер; Нд – высота ЛЖ в диастолу

- ОТС – относительная толщина стенок: $ОТС = (МЖП + ТЗС ЛЖд)/КДР$, где ТЗС – толщина задней стенки ЛЖ в диастолу; МЖП – межжелудочковая перегородка в диастолу

- индекс ремоделирования (ИР): $ИР = ФВ/ИСд$, где ФВ – фракция выброса

- миокардиальный стресс систолический и диастолический (МСс и МСд):

- $МСс = 0,98 \times 0,334 \times КСР \times САД/ТЗС ЛЖс \times (1 + (ТЗС ЛЖс/КСР))$, где САД – систолическое АД

- $МСд = 0,98 \times 0,334 \times КДР \times АДд/ТЗС ЛЖд \times (1 + (ТЗС ЛЖд/КДР))$, где АДд – диастолическое АД

- конечно-диастолическое давление (КДД): $КДД = 1,06 + 15,15 \times ((A_i \times ET_A/E_i \times ET_E))$, где A_i и E_i – интегральные скорости пиков А и Е трансмитрального потока, соответственно; ET_A и ET_E – продолжительность фаз трансмитрального потока

- конечно-диастолическое напряжение стенки ЛЖ (КДНС): $КДНС = ET_A \times КДР/4 \times ТЗС ЛЖд$

Анализировали диастолическую функцию ЛЖ по параметрам трансмитрального потока: соотношение пиков трансмитрального потока/время изоволюмического диастолического наполнения ЛЖ (Е/А), время замедления потока раннего диастолического расслабления ЛЖ (DecT), время изоволюмической релаксации (IVRT).

На первом этапе (I) исследовали характер ремоделирования сердца у пациентов с ИБС + АГ. Следует отметить, что в большинстве работ, посвященных ремоделированию сердца при ИБС + АГ, отсутствуют указания на лечение, которое больной получает на момент обследования. Этот факт представляется весьма значительным, поскольку очевидно, что коронароактивные и антигипертензивные средства оказывают влияние на структурно-функ-

Таблица 1

Характеристика пациентов II группы	
Пол	Женщины 57% Мужчины 43%
Возраст	62,33±3,02 года
ИМТ, кг/м ²	27,1±1,75
ОТ/ОБ	0,88±0,05
Наличие ИМ в анамнезе	6
ФК ХСН по NYHA	1,95±0,23

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; ОТ/ОБ – окружность талии/окружность бедер; ИМ – инфаркт миокарда; ФК ХСН – функциональный класс хронической сердечной недостаточности согласно классификации Нью-йоркской ассоциации сердца (NYHA).

циональные характеристики сердца. Для исключения данных влияний на результаты и последующее исследование воздействия Предуктала® МВ, сравнивали параметры ЭхоКГ группы здоровых лиц (группа I) и больных ИБС + АГ, не получавших лечения (группа II), т.е. обратившихся впервые, либо прекративших лечение самостоятельно в течение полугода.

На втором этапе (2) изучили влияние комбинированной антиангинальной, антигипертензивной, гиполипидемической, дезагрегантной терапии на структурно-функциональную перестройку сердца. Всем пациентам II группы назначалась стандартная четырех- или пятикомпонентная комбинированная терапия: статины, дезагреганты, ингибиторы ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и диуретики (Д) (во всех случаях фиксированная комбинация периндоприла с индапамидом – Нолипрел®), либо антагонисты рецепторов к ангиотензину II (АРА), коронароактивные средства – β-адреноблокаторы либо антагонисты кальция в зависимости от гемодинамической картины, нитраты при наличии стенокардии напряжения II ФК и выше по классификации Канадской ассоциации кардиологов (таблица 2).

Вышеуказанную терапию пациенты получали на протяжении 3 месяцев, после чего они повторно обследовались, и проводился сравнительный анализ с исходными данными в рамках II группы.

На третьем этапе (3) исследовали влияние Предуктала® МВ на ремоделирование ЛЖ.

На момент включения больных в третий этап исследования (присоединение Предуктала® МВ) в группе больных ИБС+АГ, АД было стабилизировано в пределах нормы с помощью комбинированной терапии на втором этапе: САД в среднем составило 120,7±4,5 мм рт.ст., а ДАД в среднем 70,95±4,09 мм рт.ст. По окончании третьего этапа САД 120,55±4,7, ДАД 71,2±3,17 мм рт.ст., ангинозные приступы отсутствовали.

Из этических соображений, а также с целью увеличения однородности сравниваемых данных, пациентов не разделяли для подключения Предуктала® МВ. Всем больным группы II к исходной терапии добавляли Предуктал® МВ на 3 месяца с последующим обследованием по завершении работы и сравнением с исходными данными для II группы (без лечения) и результатами завершения 2 этапа (стандартная комбинированная терапия).

Для обработки полученных данных был использован пакет статистических программ Microsoft Excel 2003. Для анализа достоверности различий использовалась методика расчетов доверительных интервалов для усредненных показателей параметров выборки. Для анализа взаимосвязи параметров применяли корреляционный анализ.

Таблица 2

Характеристика медикаментозной терапии пациентов II группы	
Терапия	Частота применения препаратов (%)
β-адреноблокаторы	76
Антагонисты кальция	38
И АПФ	57
Д	57
Статины	100
Дезагреганты	100
АРА	14
Нитраты	9

Результаты

В группе II на первом этапе исследования были выявлены неблагоприятные параметры ремоделирования ЛЖ по сравнению с группой I. Достоверно увеличивался конечный диастолический объем (КДО) ($p=0,05$). ФВ оказалась достоверно снижена по отношению к норме ($p<0,05$). Обнаружено статистически высоко достоверное нарушение диастолической функции: DecT, IVRT увеличены ($p<0,005$ и $p<0,000001$ соответственно), E/A снижено ($p<0,000001$) по отношению к норме (таблица 3).

При анализе параметров ремоделирования выявлено, что высоко достоверно увеличивались по отношению к норме ИММЛЖ, ОТС ($p<0,00001$ в обоих случаях), нарастали МСс, КДД, КДНС ($p<0,00001$ для всех перечисленных показателей), а ИР достоверно снижался ($p<0,005$). Увеличивались по отношению к норме ИСс, ИСд (таблица 4).

Представленные изменения структурно-функциональных характеристик ЛЖ и параметров внутрисердечной гемодинамики сопровождалось повышением ФК ХСН (от 0 до 1,95±0,23).

В группе II (больные ИБС + АГ) отмечена отрицательная корреляция ИММЛЖ с ИР (коэффициент корреляции – $КК = -0,67$) и ФВ ($КК = -0,525$) и положительная связь ИММЛЖ с КДНС (0,484). Связь КДНС с ФВ, в свою очередь, имела отрицательное значение ($КК = -0,204$). ИММЛЖ оказался положительно связан с МСс ($КК = 0,526$) и слабо положительно с МСд ($КК = 0,272$).

По завершении второго (2) этапа исследования обнаружили, что после 3-месячной комбинированной терапии отсутствовали статистически достоверные различия в отношении ФВ, объемных характеристиках ЛЖ, в параметрах диастолической функции ЛЖ (таблица 5).

При анализе характера влияния комбинированной терапии на ремоделирование ЛЖ сердца

выявлено достоверное снижение МСс ($p < 0,005$); обнаружена тенденция к снижению МСд ($171,01 \pm 9,19$ и $160,72 \pm 16,78$), ОТС ($0,45 \pm 0,04$ и $0,43 \pm 0,03$) и КДД ($15,36 \pm 2,38$ и $14,81 \pm 3,16$). ИР также недостоверно снижался ($96,6 \pm 5,92$ и $93,72 \pm 8,48$) (таблица 6).

После второго (2) этапа исследования, уменьшилась отрицательная взаимозависимость ИММЛЖ с ИР ($-0,487$), корреляция ИММЛЖ с ФВ оставалась слабо отрицательной ($-0,107$). Усилилась отрицательная связь КДНС с ФВ ($КК = -0,407$). Корреляционная зависимость ИММЛЖ с МСс и МСд изменила знак ($КК = -0,003$ и $-0,263$ соответственно).

На третьем (3) этапе, после дополнительной 3-месячной терапии Предукалом® МВ у пациентов исследованной группы по сравнению с результатами стандартной комбинированной терапии достоверно уменьшились МСс ($p < 0,05$), МСд ($160,72 \pm 16,78$ и $156,24 \pm 12,11$) и КДД ($14,81 \pm 3,16$ и $11,9 \pm 1,91$) (таблица 7).

Данные отличия более отчетливы по отношению к исходному состоянию группы больных, не получавших терапии. С высокой степенью достоверности различия от исходных значений ($p < 0,00001$) оказался снижен МСс ($152,12 \pm 9,29$ и $124,51 \pm 7,89$). С достоверностью $p < 0,05$ уменьшились значения МСд ($171,01 \pm 9,19$ и $156,24 \pm 12,11$), КДД ($15,36 \pm 2,38$ и $11,9 \pm 1,91$), КДНС ($1967,33 \pm 337,27$ и $1519,99 \pm 224,74$). ИР недостоверно увеличился ($93,72 \pm 8,48$ и $100,87 \pm 9,74$) (таблица 7).

Объемные характеристики ЛЖ и ФВ достоверно не менялись. В результате лечения выявлено достоверное улучшение соотношения Е/А трансмитрального потока ($0,84 \pm 0,08$ и $1,01 \pm 0,14$; $p < 0,05$). Другие показатели диастолической функции ЛЖ снижались недостоверно: ДекТ – $230 \pm 15,72$ и $222,41 \pm 30,89$; IVRT – $89,18 \pm 4,44$ и $82,06 \pm 8,24$ (таблица 7).

Динамика ФК ХСН (по NYHA) по завершении 2 и 3 этапов исследования показала тенденцию к улучшению через прирост ТФН (рисунок 1).

Исходно высокая взаимозависимость ИММЛЖ с КДНС ($0,484$) стала отрицательной ($-0,168$). Корреляция ИММЛЖ и МСс утратила связь (от $0,526$ до $0,06$), тогда как его связь с МСд стала отрицательной (от $0,272$ до $-0,376$) (рисунок 2: А и Б). Корреляционная связь КДНС с ФВ поменяла знак ($-0,204$ и $0,01$).

Таблица 3

Показатели ЭхоКГ в группах I и II

	Группа I (n=65)	Группа II (n=49)
ФВ, %	$69,02 \pm 24,08$	$65,9 \pm 2,06^*$
Е/А	$1,61 \pm 0,56$	$0,84 \pm 0,08^{**}$
ДекТ, мс	$197,94 \pm 69,06$	$230 \pm 15,72^*$
IVRT, мс	$68 \pm 23,73$	$89,18 \pm 4,44^{**}$
КДО, мл	$104,41 \pm 36,43$	$115,19 \pm 8,78^*$
КСО, мл	$33,71 \pm 11,76$	$40,38 \pm 6,1$
УО, мл	$71,82 \pm 25,06$	$75,06 \pm 3,88$

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,00001$; КСО – конечный систолический объем; УО – ударный объем.

Таблица 4

Индексы ремоделирования ЛЖ сердца в группах I и II

	Группа I (n=65)	Группа II (n=49)
ИММЛЖ, г/м ²	$94,45 \pm 32,95$	$131,25 \pm 13,69^{**}$
ИСс	$0,47 \pm 0,02$	$0,48 \pm 0,03$
ИСд	$0,67 \pm 0,23$	$0,7 \pm 0,03$
МСс	$123,81 \pm 43,2$	$152,12 \pm 9,29^{**}$
МСд	$166,31 \pm 58,03$	$171,01 \pm 9,19$
КДД, мм рт.ст.	$9,08 \pm 3,17$	$15,36 \pm 2,38^{**}$
КДНС, дин/см ²	$902,66 \pm 314,95$	$1967,33 \pm 337,27^{**}$
ИР	$103,96 \pm 36,28$	$96,6 \pm 5,92^*$
ОТС	$0,35 \pm 0,12$	$0,45 \pm 0,04^{**}$

Примечание: * – $p = 0,005$; ** – $p < 0,00001$.

Таблица 5

Динамика показателей ЭхоКГ в группе II по завершении второго этапа исследования

	Группа II (M±m) (исходные данные)	Группа II (M±m) (комбинированная терапия)
ФВ, %	$65,9 \pm 2,06$	$64,77 \pm 3,44$
Е/А	$0,84 \pm 0,08$	$0,94 \pm 0,12$
ДекТ, мс	$230 \pm 15,72$	$242,57 \pm 21,11$
IVRT, мс	$89,18 \pm 4,44$	$86,71 \pm 6,92$
КДО, мл	$115,19 \pm 8,78$	$116,74 \pm 13,24$
КСО, мл	$40,38 \pm 6,1$	$42,05 \pm 7,9$
УО, мл	$75,06 \pm 3,88$	$74,11 \pm 7,63$

Таблица 6

Сравнительная характеристика ИР и ИС в группе II по завершении второго этапа исследования

	Группа II (M±m) (исходные данные)	Группа II (M±m) (комбинированная терапия)
ИММЛЖ, г/м ²	$131,25 \pm 13,69$	$141,16 \pm 19,33$
ИСс	$0,48 \pm 0,03$	$0,52 \pm 0,04$
ИСд	$0,7 \pm 0,03$	$0,7 \pm 0,04$
МСс	$152,12 \pm 9,29$	$145,68 \pm 11,35^*$
МСд	$171,01 \pm 9,19$	$160,72 \pm 16,78$
КДД, мм рт.ст.	$15,36 \pm 2,38$	$14,81 \pm 3,16$
КДНС, дин/см ²	$1967,33 \pm 337,27$	$1984,86 \pm 534,84$
ИР	$96,6 \pm 5,92$	$93,72 \pm 8,48$
ОТС	$0,45 \pm 0,04$	$0,43 \pm 0,03$

Примечание: * – $p < 0,005$.

Таблица 7

Сравнительная характеристика параметров ремоделирования сердца и внутрисердечной гемодинамики у пациентов II группы на 3 этапах исследования

	Группа II (n=49)		
	1 этап (M±m)	2 этап (M±m)	3 этап (M±m)
ИММЛЖ, г/м ²	131,25±13,69	141,16±19,33	142,5±18,04
ИСс	0,48±0,03	0,52±0,04	0,48±0,04
ИСд	0,7±0,03	0,7±0,04	0,69±0,04
МСс	152,12±9,29	145,68±11,35	124,51±7,89 • *
МСд	171,01±9,19	160,72±16,78	156,24±12,11**
КДД, мм рт.ст.	15,36±2,38	14,81±3,16	11,9±1,91**
КДНС, дин/см ²	1967,33±337,27	1984,86±534,84	1519,99±224,74**
ИР	96,6±5,92	93,72±8,48	100,87±9,74
ОТС	0,45±0,04	0,43±0,03	0,42±0,03
ФВ, %	65,9±2,06	64,77±3,44	68,17±3,02
Е/А	0,84±0,08	0,94±0,12	1,01±0,14**
ДесТ, мс	230±15,72	242,57±21,11	222,41±30,89
IVRT, мс	89,18±4,44	86,71±6,92	82,06±8,24
КДО, мл	115,19±8,78	116,74±13,24	116,67±13,32
КСО, мл	40,38±6,1	42,05±7,9	42,56±8,78
УО, мл	75,06±3,88	74,11±7,63	75,72±8,34

Примечание: • - $p < 0,05$ при анализе достоверности III группы от II; * - $p < 0,00001$ при анализе достоверности III группы от I; ** - $p < 0,05$ при анализе достоверности III группы от I.

Обсуждение

На первом (1) этапе исследования были сопоставлены характеристики ЭхоКГ здорового сердца и измененного в связи с ИБС + АГ. Важно, что на момент обследования пациенты не получали медикаментозной терапии, которая могла бы изменить процесс структурно-функциональной перестройки ЛЖ и повлиять на результаты исследования. Были изучены пациенты, ранее не принимавшие или самостоятельно прекратившие прием медикаментозных средств не менее чем за 3 месяца до включения. Не было ни одного случая целенаправленной отмены лечения.

Были выявлены закономерности ремоделирования сердца, свойственные ИБС + АГ. На фоне возросшего МС ставший более сферичным и в систолу, и в диастолу ЛЖ гипертрофируется. Эта гипертрофия и изменение формы непродуктивны: отмечена отрицательная корреляция ИММЛЖ с ИР и ФВ, положительная — с КДНС, МСс, МСд. Нарастающее напряжение стенки и КДД сопровождаются более значимыми нарушениями диастолической функции ЛЖ. Параметры систолической функции страдают еще в большей степени: ФВ, ИР достоверно ($p < 0,05$) снижались; причем ИР становится сниженным и по отношению к норме. Эти изменения сопровождались увеличением ФК ХСН по NYHA. Полученные данные согласуются с изложенными ранее [16-18]. В настоящем исследовании были получе-

ны более высокие значения достоверностей тех же различий, что, вероятно, явилось следствием отсутствия исходного медикаментозного воздействия.

Назначенная пациентам терапия соответствовала современным требованиям Всемирной организации здравоохранения по лечению ИБС [19]. Все пациенты получали статины, дезагреганты, ИАПФ (либо АРА), Д. В зависимости от характера общей гемодинамики, сердечного ритма и проводимости в качестве коронароактивных средств назначались β -адреноблокаторы, либо антагонисты кальция, либо их комбинация, нитраты. На фоне проводимой и своевременной коррекции лечения во всех случаях была достигнута стабилизация гемодинамики, нивелирование ангинозных приступов; использование короткодействующих нитратов сократилось на 44%. У всех больных был отмечен прирост ТФН (рисунок 1). Такая положительная клиническая динамика сопровождалась тенденцией к улучшению параметров ремоделирования сердца, однако достоверно снизился лишь МСс после 3-месячной стандартной комбинированной терапии, т.е. очевидная клиническая положительная динамика не сопровождалась значительными изменениями в ремоделировании ЛЖ у больных ИБС + АГ.

Триметазидин МВ подключали к терапии во всех случаях на 3 месяца. По истечении 3 месяцев комбинированного лечения с участи-

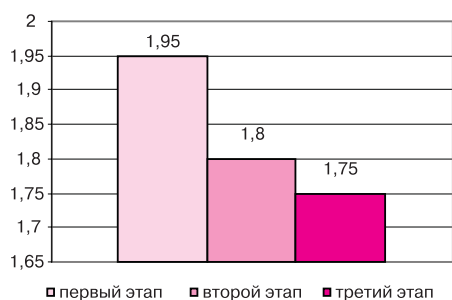


Рис. 1 Изменение ФК по NYHA у больных II группы на этапах лечения.

ем Предуктала® МВ при общеклиническом обследовании не было отмечено существенного изменения в состоянии пациентов: оставалась по-прежнему стабильной общая и внутрисердечная гемодинамика, отсутствовала стенокардия напряжения. Отмечался недостоверный прирост ТФН (рисунок 1). При рутинной ЭхоКГ не было обнаружено динамики ФВ, ММ и ТС ЛЖ. Эффективна ли была цитопротективная терапия?

Анализ характера ремоделирования ЛЖ показал высоко достоверные различия с исходным состоянием группы и даже с этапом результатов комбинированной терапии. Снижение КДД и КДНС ЛЖ, т.е. снижение жесткостных характеристик миокарда ЛЖ сопровождалось значимым улучшением его диастолической функции. Очевидно, что снижение МСс наряду с измененными корреляционными зависимостями ИММЛЖ, показателями геометрии и насосной функции сердца являются признаками позитивной составляющей сократительной активности сердечной мышцы.

Выявленные закономерности согласуются с механизмом действия триметазида МВ. Ингибируя активность митохондриального фермента 3-кетоацил КоА тиолазы, он умень-

шает β -окисление длинноцепочечных жирных кислот (ЖК) [20]. На фоне приема Предуктала® МВ основным источником энергии в кардиомиоцитах (КМЦ) в условиях ишемии становится окисление глюкозы – наименее затратный в плане расходования кислорода путь образования аденозинтрифосфата (АТФ). Усиление метаболизма глюкозы в КМЦ приводит к повышению продукции АТФ, снижению концентрации кальция в клетке и уменьшению внутриклеточного ацидоза, что способствует сохранению структурной целостности и сократительной функции КМЦ [21,22]; т.е. поддержание выброса происходит не за счет гипертрофии и сферификации желудочка, не за счет нарастания напряжения стенки, а за счет активизации сократительных резервов миокарда.

Таким образом, при отсутствии очевидной динамики в общеклиническом состоянии стабильных больных, после лечения Предукталом® МВ происходило значительное улучшение структурно-функциональных свойств ЛЖ сердца. Цитопротективная терапия продемонстрировала убедительный, высоко достоверный положительный эффект.

Обращает на себя внимание факт, что Предуктал® МВ воздействует именно на те параметры ремоделирования ЛЖ, изменение которых характерно для ИБС, как было показано на I этапе исследования и освещалось в литературе [23-26]. Это наводит на мысль о возможности использования Предуктала® МВ в качестве патогенетического средства у больных ИБС вне зависимости от наличия стенокардии или отсутствия, а также рассматривать его не как альтернативу коронароактивным препаратам, а как необходимый компонент комбинированной терапии ИБС.

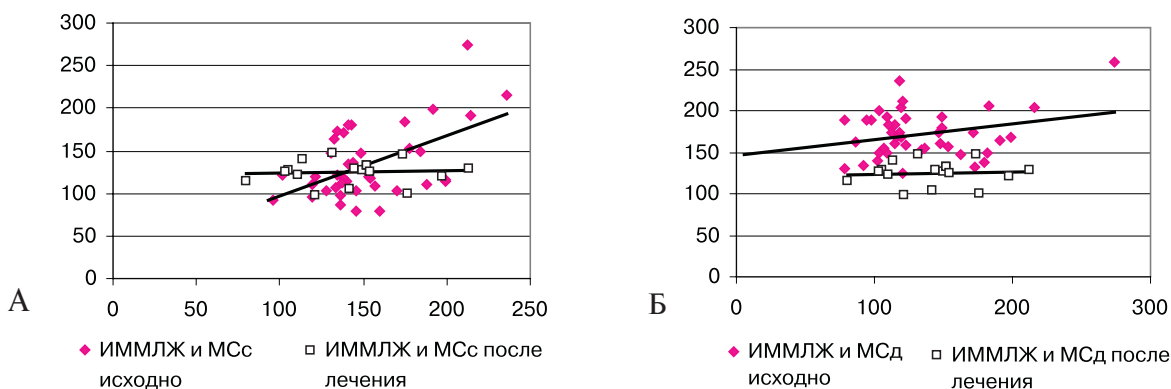


Рис. 2 (А и Б): А – Корреляционные связи ИММЛЖ и МСс до и после лечения; Б – Корреляционные связи ИММЛЖ и МСд до и после лечения.

Выводы

Исходя из закономерностей ремоделирования сердца при ИБС, одной из целей терапевтического воздействия у больных является влияние на геометрическое ремоделирование (сферификацию) ЛЖ, нарастание напряжения его стенки, диастолическую дисфункцию и снижение насосной функции сердца.

Триметазидин МВ действует на параметры ремоделирования ЛЖ, изменение которых характерно для ИБС, способствует сни-

жению жесткостных характеристик стенки, активизации сократительных резервов и улучшению диастолической функции ЛЖ.

Предуктал® МВ можно рассматривать как необходимый компонент комбинированной терапии ИБС, оказывающий патогенетический эффект, вне зависимости от наличия стенокардии напряжения.

Совокупность параметров, характеризующих ремоделирование ЛЖ, позволяет оценить эффективность лечения при рутинном ЭхоКГ обследовании.

Литература

1. Беленков Ю.Н. Ремоделирование левого желудочка: комплексный подход. Серд недостат 2002; 4(14): 161-4.
2. Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction: experimental observation and clinical implications. Circulation 1990; 81: 1161-233.
3. McKay RG, Pfeffer MA, Pasternak RC. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: a corollary to infarct expansion. Circulation 1986; 74: 693-702.
4. Флоря В.Г. Роль ремоделирования левого желудочка в патогенезе хронической недостаточности кровообращения. Кардиология 1997; 5: 63-7.
5. Флоря В.Г., Мареев В.Ю., Самко А.Н. и др. Ремоделирование левого желудочка у пациентов с первичным поражением миокарда. Кардиология 1997; 2: 10-5.
6. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Медикаментозные пути улучшения прогноза больных хронической сердечной недостаточностью. Москва «Инсайт» 1997; 77 с.
7. Kolbel F, Bada V. Trimetazidine In GERiatric patients with stable angina pectoris: the TIGER study. Int J Clin Pract 2003; 57: 867-70.
8. Маколкин В.И., Бузиашвили Ю.И., Осадчий К.К. и др. Сравнение эффективности реваскуляризации и медикаментозной терапии с применением триметазидина в восстановлении функций «спящего» («гибернирующего») миокарда. Кардиология 2001; 5: 18-24.
9. 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(1): 8-14.
10. Rosano GM, Wajngarten M, Sposato B, et al. Effects of Trimetazidine in elderly patients with ischaemic dilated cardiomyopathy. Eur Heart J 2003; 24(abstr suppl): 453.
11. Tunerir B, Colac O, Alatas O, et al. Measurement of Troponin T to Detect Cardioprotective Effect of Trimetazidine During Coronary Artery Bypass Grafting. Ann Thorac Surg 1999; 68: 2173-6.
12. Сыркин А.Л., Долецкий А.А. Триметазидин в лечении ишемической болезни сердца. Клин фармако тер 2001; 1: 1-4.
13. Szwed H, Sadowski Z, Elikowski W. TRIMPOL-II. European Heart J 2001; 22: 2267-74.
14. Коков А.Н., Тарасов Н.И., Барбараш Л.С. Влияние триметазидина на постинфарктное ремоделирование левого желудочка. Тер архив 2005; 77(8): 10-4.
15. Fragasso G, Piatti PM, Monti L, et al. Short- and long-term effects of Trimetazidine in patients with diabetes and ischemic cardiomyopathy. Am Heart J 2003; 146: e18-25.
16. Lu C, Dabrowski P, Fracasso G, et al. Effects of trimetazidine on ischemic left ventricular dysfunction in patients with coronary artery disease: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. Am J Cardiol 1998; 82: 898-901.
17. Manchanda SD. Treatment of stable angina with low dose diltiazem in combination with the metabolic agent trimetazidine. Int J Cardiol 2003; 88: 83-9.
18. Marzilli M, Klein W. Efficacy and tolerability of trimetazidine in stable angina: a meta-analysis of randomized, double-blind, controlled trials. Coron Artery Dis 2003; 14: 171-9.
19. Sellier P, Broustet JP. Assessment of Anti-Ischemic and Antianginal Effect at Trough Plasma Concentration and Safety of Trimetazidine MR 35 mg in Patients with Stable Angina Pectoris. Am J Cardiovasc Drugs 2003; 3: 361-9.
20. Европейское общество по артериальной гипертензии Европейское общество кардиологов 2003. Рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии. J Hypertens 2003; 21: 1011-53.
21. Lopaschuk GD, Barr R, Panakkezhum DTh, Dyck JRB. Beneficial Effects of Trimetazidine in Ex Vivo Working Ischemic Hearts Are Due to a Stimulation of Glucose Oxidation Secondary to Inhibition of Long-Chain 3-Ketoacyl Coenzyme A Thiolase. Circ Res 2003; 93-126.
22. Brottier L, Barat L, Combe C, et al. Therapeutic value of a cardioprotective agent in patients with severe ischemic cardiomyopathy. Eur Heart J 1990; 11: 207-19.
23. Kantor PF, Lucien A, Kozak R, et al. The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase. Circ Res 2000; 86: 580-6.
24. Горбачева И.А., Кирсанов А.И., Новкина М.А. и др. Метаболические эффекты предуктала МВ. Материалы XIII конгресса «Человек и лекарство» 2006: 106.
25. Rosano GM, Vitale C, Sposato B, et al. Trimetazidine improves left ventricular function in diabetic patients with coronary artery disease: a double-blind placebo-controlled study. Cardiovasc Diabetol 2003; 2: 16.
26. Belardinelli R, Purcaro A. Effects of trimetazidine on the contractile response of chronically dysfunctional myocardium to low-dose dobutamine in ischaemic cardiomyopathy. Eur Heart J 2001; 22: 2164-70.

Поступила 12/12-2006
Принята к печати 18/12-2006