

Влияние триметазида на функциональное состояние сердца, почек и качество жизни в комплексной длительной терапии хронической сердечной недостаточности у пациентов пожилого возраста

М.Е. Стаценко, О.Е. Спорова

Волгоградский государственный медицинский университет на базе МУЗ ГКБ №3. Волгоград, Россия

Trimetazidine effects on heart and kidney functional status, and quality of life in long-term complex treatment of chronic heart failure in elderly patients

М.Е. Statsenko, О.Е. Sporova

Volgograd State Medical University, City Clinical Hospital No. 3. Volgograd, Russia

Цель. Изучить влияние триметазида в комплексной длительной терапии хронической сердечной недостаточности (ХСН) на функциональное состояние сердца, почек и качество жизни (КЖ) у пациентов пожилого возраста с ХСН.

Материал и методы. Обследованы 40 пациентов с клинически выраженной ХСН II-III функциональных классов (ФК) по NYHA в постинфарктном периоде. Все больные были рандомизированы на 2 группы: I (n=20) – дополнительно к базисной терапии ХСН получали триметазидин в дозировке 70 мг/сут, и II (n=20) – принимали только базисную терапию. Период наблюдения составил 12 месяцев. Исходно, через 12 недель и по завершении лечения оценивали КЖ с применением Миннесотского опросника, проводили тест шестиминутной ходьбы и определяли ФК ХСН, выполняли эхокардиографию, исследовали функциональное состояние почек.

Результаты. Дополнительный прием триметазида сопровождался достоверным снижением индекса локальной сократимости миокарда (ЛСМ) к концу периода наблюдения в сравнении со II группой ($0,9 \pm 0,34$ vs $2,8 \pm 0,89$, $p < 0,05$). У пациентов I группы отмечалось более выраженное уменьшение ФК ХСН, наблюдалось улучшение КЖ и диастолической функции сердца. Добавление триметазида к базисной терапии ХСН привело к статистически значимому улучшению функции почек.

Заключение. Включение в стандартную схему лечения ХСН триметазида повышает переносимость физической нагрузки, улучшает КЖ пациентов пожилого возраста, диастолическую и систолическую функцию сердца, устраняет нарушения ЛСМ, оказывает дополнительное нефропротективное действие.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, триметазидин, качество жизни, функция левого желудочка, функция почек.

Aim. To study trimetazidine influence, as a part of complex long-term treatment of chronic heart failure (CHF), on functional heart and kidney status, as well as on quality of life (QoL) in elderly CHF patients.

Material and methods. Forty patients with clinically manifested CHF, functional class (FC) II-III, and myocardial infarction (MI) in anamnesis were randomized into two groups. Group I (n=20) received basic CHF therapy and trimetazidine (70 mg/d), Group II (n=20) - basal therapy only. Follow-up period lasted for 12 months. At baseline, 12 weeks later, and after the treatment, QoL was assessed by Minnesota Questionnaire, 6-minute walking test and echocardiography (EchoCG) were performed, CHF FC and functional kidney status were assessed.

Results. Additional trimetazidine therapy was associated with significant decrease in local myocardial contractility (LMC) index by the end of follow-up, comparing with Group II (0.9 ± 0.34 vs 2.8 ± 0.89 , $p < 0.05$). In Group I, CHF FC decreased more substantially, QoL, heart diastolic function and renal function were improved.

Conclusion. Adding trimetazidine to standard CHF therapy improved workload tolerance, QoL, systolic and diastolic heart function, LMC, and demonstrated additional nephroprotective effect in the elderly CHF patients.

Key words: Chronic heart failure, trimetazidine, quality of life, left ventricular fraction, renal function.

Количество больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), развившейся на фоне ишемической болезни сердца (ИБС) и дисфункции левого желудочка (ЛЖ), постоянно увеличивается. По мнению многих исследователей ХСН станет основной проблемой кардиологии, с которой придется столкнуться обществу в ближайшие 50 лет [1].

Важную роль в развитии и прогрессировании ХСН играют почки [2-4]. Медикаментозная коррекция остается одним из важных средств предупреждения и замедления поражения почек, развития и прогрессирования ХСН.

Новым и перспективным направлением в лечении пациентов с ХСН является воздействие на метаболизм кардиомиоцитов. Реальная возможность для цитопротективной терапии появилась с созданием триметазида (Предуктал[®], Предуктал[®] МВ, Лаборатория Сервье, Франция) — первого цитопротективного препарата метаболического действия с доказанной эффективностью [5-7,27]. Преимуществами этого препарата служат направленность действия на глубинные метаболические механизмы ишемии, миокардиоцитопротекторное действие, почти полное отсутствие побочных эффектов, хорошая переносимость больными всех возрастных групп [6,8]. В единичных работах сообщается о положительном влиянии триметазида на функциональное состояние почек у больных с диабетической нефропатией [9].

Целью работы было изучение влияния Предуктала[®] МВ в составе комплексной длительной терапии на функциональное состояние сердца, почек и качество жизни (КЖ) у пациентов пожилого возраста с ХСН ишемической этиологии.

Материалы и методы

В исследование включены 40 больных с клинически выраженной ХСН II-III функциональных классов (ФК) по классификации Нью-йоркской ассоциации сердца (NYHA) в постинфарктном периоде, в возрасте 61-74 лет. Все больные были рандомизированы на 2 группы: I основную (n=20) — дополнительно к базисной терапии ХСН (бисопролол, лизиноприл, статины, аспирин, при необходимости диуретики и нитраты) получали Предуктал[®] МВ в дозе 70 мг/сут., и II контрольную (n=20) — принимали только базисную терапию. В основной группе было 13 мужчин и 7 женщин, в контрольной — 16 и 7 соответственно. Средний возраст больных основной группы — 68,4±0,9 лет, контрольной — 67,5±0,8 лет. Инфаркт миокарда с зубцом Q (Q-ИМ) и не Q-ИМ перенесли равное количество больных обеих групп — 8 и 12 пациентов соответственно. Постинфарктный кардиосклероз отмечался в анамнезе у 8

пациентов I группы и у 6 из II. Среди больных I и II групп диагностирован II-III ФК ХСН у 6 и 14 пациентов и у 7 и 13 больных, соответственно. Период наблюдения составил 12 месяцев. Исходно, 3-4 неделя от начала ИМ, через 12 недель и по завершении лечения оценивали КЖ, используя Миннесотский опросник «Жизнь с сердечной недостаточностью» — LWHF (University of Minnesota, 1986) [10], проводили тест шестиминутной ходьбы (ТШХ) и определяли ФК ХСН.

Параметры эхокардиографии (ЭхоКГ) изучали на аппарате VOLUSON 530-D в соответствии с общепринятыми рекомендациями [24,25]. Определяли следующие показатели: толщину межжелудочковой перегородки в диастолу (МЖПд, мм), толщину задней стенки ЛЖ в диастолу (ЗСд, мм), переднезадний размер левого предсердия (ЛП, мм), конечный диастолический и конечный систолический размеры ЛЖ (КДР и КСР, мм), фракцию выброса (ФВ) ЛЖ, массу миокарда (ММ, г) ЛЖ по формуле Devereux RB, et al. 1986 [11] и ее индекс — отношение ММЛЖ к площади поверхности тела (ИММЛЖ, г/м²).

Диастолические свойства ЛЖ оценивали, изучая спектр трансмитрального диастолического потока (ТМДП) в режиме импульсного доплера. Рассчитывали следующие параметры: максимальную скорость ТМДП в период раннего диастолического наполнения ЛЖ (V_e, м/с), максимальную скорость ТМДП в период позднего наполнения ЛЖ (V_a, м/с), E/A — отношение максимальных скоростей потоков в период раннего и позднего наполнения, время изоволюмического расслабления (IVRT, мс), время замедления трансмитрального потока (DT, мс). Нарушением диастолической функции ЛЖ рассматривали изменение следующих показателей: IVRT >105мс, E/A <0,5мс и DT >280мс [12].

Разрешающая способность ЭхоКГ аппарата позволяла оценивать локальную (сегментарную) сократимость миокарда. Рассчитывали ее интегративный показатель — индекс локальной сократимости миокарда (ИЛСМ) [26].

Для изучения состояния почек исследовали скорость клубочковой фильтрации (СКФ), канальцевую реабсорбцию (КР), функциональный почечный резерв (ФПР), клиренс натрия [13,14]. Микроальбуминурию (МАУ) оценивали с помощью количественного метода определения суточной экскреции альбумина с мочой (набор реактивов фирмы «Olvex Diagnosticum») и полуколичественного метода (диагностические тест-полоски, фирма «Roche»).

При статистической обработке результатов исследования использовали методы параметрической и непараметрической статистики. Применяли программу статистической обработки данных «АРКАДА» и встроенный пакет статистического анализа Microsoft Excel, реализованные на PC IBM Pentium 166 MMX. За статистическую достоверность различий принимали p<0,05.

Результаты и обсуждение

По результатам настоящего исследования на фоне лечения через 12 недель и в конце периода наблюдения — через 12 месяцев, в обеих группах отмечалось статистически значимое уменьшение ФК ХСН, более выраженное в I — 29,6% и —37% vs -14,8% и -33,3% во II соответственно. На фоне терапии Предукталом[®] МВ наблюдалась тенденция к улучшению КЖ

по данным Миннесотского опросника – снижение показателя на 19,2% vs 6,8% у пациентов контрольной группы. Толерантность к физическим нагрузкам (ТФН) по результатам ТШХ у пациентов I группы увеличилась на 37,6% ($p < 0,05$), во II – на 35,9% ($p < 0,05$) к концу исследования. Уже через 12 недель лечения у больных в обеих группах достоверно уменьшилось количество приступов стенокардии в неделю, и сократилась потребность в нитроглицерине. К концу года эти показатели составили -68,4%, -77,8% в основной группе и -56,1%, -60,4% в контрольной, соответственно. По-видимому, более выраженное антиишемическое действие Предуктала® МВ у больных ИБС обусловлено длительной, устойчивой перестройкой энергетического метаболизма, что позволяет сердцу лучше переносить хронический дефицит кислорода [15]. Полученные результаты соответствуют данным клинических исследований, в которых триметазидин зарекомендовал себя как эффективный и безопасный антиангинальный препарат [16-20,28].

В двух группах по окончании курса терапии отмечали рост ФВ ЛЖ и снижение ИЛСМ. Лучшая динамика изученных параметров наблюдалась у больных, принимавших Предуктал® МВ. Через 12 недель ФВ ЛЖ в основной группе увеличилась на 4,4% ($p < 0,1$), в контрольной – на 4,0%. Через год прирост данного показателя составил 15,2% ($p < 0,05$) и 8,4% ($p < 0,05$) соответственно. Дополнительный прием Предуктала® МВ сопровождался снижением ИЛСМ на 28,6% ($p < 0,05$) через 12 недель и на 57,1% ($p < 0,05$) через 1 год (таблица 1). Данный результат может свидетельствовать о восстановлении сократимости сегментов со «спящим» (гибернирующим) миокардом. В двух группах в динамике наблюдения отмечались недостоверное снижение ИММЛЖ, КДР и КСР, уменьшение размеров ЛП.

По результатам исследования наиболее информативным показателем, отражающим исходно нарушенную диастолическую функцию ЛЖ, оказалось IVRT. У всех пациентов на момент включения в исследование была диагностирована диастолическая дисфункция (ДД). У пациентов основной группы степень выраженности ДД в конце лечения уменьшалась в большей степени в отличие от больных контрольной группы (таблица 1).

Медикаментозная коррекция ХСН сопровождалась положительным влиянием на

функциональное состояние почек (таблица 2). Добавление Предуктала® МВ к базисной терапии ХСН статистически значительно улучшило клубочковый аппарат почек: СКФ выросла на 24,9% ($p < 0,1$) на 12 неделе и на 33,5% ($p < 0,05$) по завершении курса лечения; достоверно увеличился процент больных с сохранным ФПР на 50% уже на 12 неделе терапии. При этом к концу периода наблюдения в обеих группах уменьшилось количество больных с истощенным ФПР, но достоверно лишь в I группе – на 77,8% ($p = 0,026$) по сравнению со II группой – на 20%. Исследование ФПР отражает, в какой степени почка в состоянии увеличить СКФ в ответ на стимуляцию. Уменьшение или отсутствие прироста СКФ наблюдается у больных с нарушенной функцией почек и отражает состояние гиперфльтрации в функционирующих нефронах.

Обнаружено положительное влияние сочетанного назначения базисной терапии и Предуктала® МВ на функциональное состояние канальцев, о чем свидетельствует статистически достоверное увеличение КР к концу года лечения, в отличие от пациентов контрольной группы. Добавление Предуктала® МВ к базисной терапии ХСН сопровождалось уже на 12 неделе увеличением клиренса натрия, а через 12 месяцев прирост данного показателя составил 27,9% ($p < 0,05$). В контрольной группе по завершении исследования наблюдалось недостоверное снижение (-8,7%) клиренса натрия.

Информативным маркером повреждения клубочков нефронов является МАУ. В последние годы установлена прогностическая ценность МАУ в отношении смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в общей популяции, преимущественно атеросклеротического генеза, и особенно в популяции пожилых людей [21-23]. Поэтому выявление и своевременное устранение МАУ должны стать неотъемлемой частью комплексного целенаправленного лечения. Уже через 12 недель терапии в I группе статистически значительно уменьшилось число больных с диагностируемой МАУ ($p = 0,009$), в то время как во II наметилась лишь тенденция к снижению ее уровня ($p = 0,116$). Через 12 месяцев лечения уровень МАУ в основной группе снизился на 83,4%, а в контрольной – на 46,2%; различия между группами статистически значимы.

Таблица 1

Влияние раздельной и сочетанной с Предукталом® МВ базисной терапии ХСН на показатели кардиогемодинамики

группа боль- ных	показатель	этап лечения				Δ % в срав- нении с ис-ход- ными показате- лями
		исходно	12 недель	Δ %	48 недель	
I	ФВ, ЛЖ%	36,3±1,5	37,9±0,9**	4,4	41,8±1,3*	15,2
	ИММ, г/м ²	163,1±6,3	161,2±5,4	-1,2	152,4±8,9	-6,6
	ИЛСМ	2,1±0,49	1,5±0,5*	-28,6	0,9±0,34*	-57,1
	КДР, мм	54,3±1,4	54,1±0,9	-0,4	53,3±0,9	-1,8
	КСР, мм	38,9±1,2	38,1±0,9	-2,1	37,4±0,9	-3,8
	ЛП, мм	48,6±2,6	48,5±2,4	-0,2	48,0±2,5	-1,2
	Е/А	0,89±0,09	0,9±0,01	1,1	0,88±0,01	-1,1
	IVRT, мс	118,2±5,5	116,8±6,9	-1,2	115,2±7,0	-2,5
	DT, мс	236,7±12,9	225,7±10,8	-4,6	195,4±11,4*	-17,4
	II	ФВ, ЛЖ%	41,8±1,3	44,2±1,2	4,0	45,3±1,0*
ИММ, г/м ²		165,3±7,8	163,4±8,2	-1,1	155,4±9,7	-5,9
ИЛСМ		3,7±0,93	3,4±0,89	-8,1	2,8±0,89	-24,3
КДР, мм		56,2±1,2	55,8±1,1	-0,7	55,1±1,3	-1,9
КСР, мм		40,3±1,2	40,1±1,4	-0,5	39,1±1,1	-2,9
ЛП, мм		51,6±2,7	50,9±2,4	-1,4	50,8±2,9	-1,6
Е/А		0,92±0,08	0,9±0,10	-2,2	0,95±0,07	3,3
IVRT, мс		118,5±6,6	119,2±5,8	0,6	118,4±6,8	-0,1
DT, мс		243,3±12,3	232,2±13,1	-4,6	214,1±16,7	-12,0

Примечание: I группа – Предуктал® МВ в составе базисной терапии ХСН; II группа – базисная терапия ХСН; достоверность различий с показателями до лечения: при * - p<0,05; при ** - p<0,1.

Таблица 2

Влияние раздельной и сочетанной с Предукталом® МВ базисной терапии ХСН на функциональное состояние почек

группа боль- ных	показатель	этап лечения				Δ % в сравне- нии с исходны- ми данными
		исходно	12 недель	Δ %	48 недель	
I	ФПРсохр., %	52,6	78,9**	50	89,5*	70,2
	ФПРистош., %	47,4	21,1**	-55,5	10,5*	-77,8
	СКФ	69,8±8,5	87,2±3,5***	24,9	93,2±7,4**	33,5
	КР	97,3±0,5	98,0±0,3	0,7	98,5±0,2**	1,2
	Клиренс Na ⁺	1,11±0,08	1,19±0,09	7,2	1,42±0,12**	27,9
	МАУ, %	63,2	21,1*	-66,7	10,5*	-83,4
II	ФПРсохр., %	65,0	75	15,4	80	23,1
	ФПРистош., %	35	25	-28,6	20	-20
	СКФ	75,6±9,4	79,7±8,8	5,4	83,3±9,8	10,2
	КР	98,1±0,2	98,3±0,3	0,2	98,5±0,2	0,4
	Клиренс Na ⁺	1,26±0,22	1,32±0,18	4,8	1,15±0,14	-8,7
	МАУ, %	61,9	42,9***	-30,7	33,3**	-46,2

Примечание: I группа – Предуктал® МВ (70 мг/сут.) в составе базисной терапии ХСН; II группа – базисная терапия ХСН. Достоверность различий с показателями до лечения: при * - p<0,01; при ** - p<0,05; при *** - p<0,1.

Заключение

Включение в стандартную схему лечения ХСН Предуктала® МВ повышает переносимость ФН и улучшает КЖ больных пожилого возраста.

Добавление Предуктала® МВ к базисной терапии ХСН способствует улучшению диа-

столической и систолической функций сердца, устраняет нарушения локальной сократимости миокарда.

Включение Предуктала® МВ в стандартную схему лечения ХСН оказывает дополнительное нефропротективное действие. Благоприятное

влияние препарата на почки обусловлено увеличением сократительной способности сердца

и непосредственным влиянием препарата на метаболизм почек.

Литература

1. Лекции по сердечной недостаточности. Под ред. JGF Cleland. 4.1. Эпидемиология и патофизиология сердечной недостаточности. Вступительное слово JGF Cleland. Научно-исследовательский центр Julius, Академическая клиника Утрехтского университета, Нидерланды. Science Press Ltd 1999; 21 с.
2. Терещенко С.Н., Демидова И.В. Почечная функция при хронической сердечной недостаточности у больных пожилого и старческого возраста. Сердце 2001; 1(5): 251-6.
3. Dratwa M, Senesaël J, Taillard F, et al. Почки – мишень сердечно-сосудистых заболеваний. Сердц недостат. Информац выпуск 2002; 16: 7 с.
4. Шишкин А.Н., Бирюкова Е.Н. Нефропротекция у больных сердечной недостаточностью. Вестн клин мед 2002; 1: 18-21.
5. Терещенко С.Н., Акимова О.С., Демидова И.В. и др. Цитопротектор триметазидин в комплексной терапии тяжелой постинфарктной хронической сердечной недостаточности. Кардиология 1999; 9: 48-52.
6. Lu C, Dabrowski P, Fragasso G, et al. Efforts of trimetazidine on ischemic left ventricular dysfunction in patients with coronary artery disease. Am J Cardiol 1998; 82: 898-901.
7. Vitale C, Wajngaten M, Sposato B, et al. trimetazidine improves left ventricular function and quality of life in elderly patients with coronary artery disease. Eur Heart J 2004; 25(20): 1814-21.
8. Szwed H, Sadowski Z, Pachocki R, et al. The anti-ischemic effects and tolerance of trimetazidine in coronary diabetic patients: a study from Trimpol-1. Cardiovasc Drug Therapy 1999; 13: 217-22.
9. Сычева Н.Н., Белобородова Т.П., Батюшин М.М. Нефропротективный эффект триметазидина у больных с диабетической нефропатией. «Современный проблемы сердечно-сосудистой патологии». Матер II съезда кардиологов ЮФО. Ростов-на-Дону 2002; 354-5.
10. Rector TS, Kubo SH, Cohn JH. Patients self-assessment of their congestive heart failure. Part 2: content, reliability and validity of a new measure, the Minnesota living with heart failure questionnaire. Heart Failure 1987; 10: 198-209.
11. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. Am J Cardiol 1986; 57: 450-8.
12. Национальные рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности. Сердц недостат 2002; 3(6) (16): 261-80.
13. Нефрология: Руководство для врачей. В 2-х томах. Т.1 (под ред. Тареевой И.Е.). Москва «Медицина» 1995; 496 с.
14. Рябов С.И., Наточин Ю.В. Функциональная нефрология. Санкт-Петербург «Лань» 1997; 304 с.
15. Шахнович Р.М. Оптимизация энергетического метаболизма у больных ишемической болезнью сердца. РМЖ 2001; 9(15): 622-7.
16. Sellier P, Audouin P, Payen B, et al. Acute effects of trimetazidine evaluated by exercise testing. Eur J Clin Pharmacol 1987; 33: 205-7.
17. Detry J, Sellier P, Pennaforte S, et al. Trimetazidine: a new concept in the treatment of angina. Comparison with propranolol in patients with stable angina. Br J Clin Pharmacol 1994; 37: 279-88.
18. Michaelides A, Spiropoulos K, Dimopoulos K, et al. Antianginal efficacy of the combination of trimetazidine – propranolol compared with isosorbidedinitrate - propranolol in patients with stable angina. Clin Drug Invest 1997; 13: 116-22.
19. Dalla-Volta S, Maraglino G, Della-Valentina P, et al. Comparison of trimetazidine with nifedipine in effort angina: double-blind crossover study. Cardiovasc Drugs and Therapy 1990; 4: 853-60.
20. Levy S. Combination therapy of trimetazidine with diltiazem in patients with coronary artery disease. Am J Cardiol 1995; 76: 12-6.
21. Metcalf PA, Scragg RK. Epidemiology of microalbuminuria in the general population. Diabet Complicat 1994; 8: 157-63.
22. Арутюнов Г.П., Чернявская Т.К. Микроальбуминурия как ранний показатель почечной дисфункции у пациентов с артериальной гипертензией и ее значение для врача общей практики. Актуал вопр артер гиперт 2003; 8: 2-3.
23. Литвин А.Ю. Гипертоническая болезнь и микроальбуминурия. Кардиология 1996; 9: 74-80.
24. Мухарлямов Н.М., Беленков Ю.Н. Клиническая ультразвуковая диагностика. Москва «Медицина» 1987; 311 с.
25. Шиллер Н., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография. Москва «Медицина» 1993; 397 с.
26. Сыркин А.Л. Инфаркт миокарда. Москва «МИА» 1998; 367 с.
27. Шляхто Е.В., Нифонтов Е.М., Рыжкова Д.В., Яковлев А.Н. Метаболизм миокарда при ишемической болезни сердца: возможности фармакологической коррекции. Кардиоваск тер профил 2004; 3(3) ч. I: 36-48.
28. Горбаченков А.А., Хобот В.В. Триметазидин улучшает функцию левого желудочка и клиническое течение заболевания в постинфарктном периоде. Кардиоваск тер профил 2004; 3(3) ч. II: 81-9.

Поступила 30/05-2005