

Эффективность цитокардиопротекции у больных с умеренно выраженной постинфарктной дисфункцией левого желудочка: результаты рандомизированного исследования триметазидина и атенолола

Калюжин В.В., Соловцов М.А., Камаев Д.Ю.

The effectiveness of cytocardioprotection of patients with the moderately expressed post infarct dysfunction of left heart ventricle: the results

of the randomization research of trimetazidine and athenolole

Kalyuzhin V.V., Solovtsov M.A., Kamaev D.U.

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

© Калюжин В.В., Соловцов М.А., Камаев Д.Ю.

С целью исследования клинической эффективности триметазидина и атенолола и их влияния на морфо-функциональное состояние левого желудочка обследованы 36 мужчин, перенесших инфаркт миокарда. Пациентов путем рандомизации разделили на 2 группы. Клинический статус и функциональное состояние левого желудочка (эхокардиографически) оценивали до и после 4-недельной терапии триметазидином или атенололом. Атенолол и триметазидин продемонстрировали в нашем исследовании одинаковую клиническую эффективность. Однако в то время как атенолол статистически значимо снижал систолическое артериальное давление, частоту сердечных сокращений, толщину задней стенки левого желудочка и улучшал диастолическую функцию, триметазидин не обладал такой активностью. Лечение триметазидином способствовало улучшению локальной сократимости левого желудочка.

Ключевые слова: ишемическая дисфункция миокарда, лечение, триметазидин, атенолол.

With the purpose of research of clinical efficiency of trimetazidine and atenolol and their influence on morfo-functional parameters of left ventricle 36 men who have transferred a myocardial infarction are inspected. Patients were randomly divided into 2 groups. Clinical status and function state of left ventricle (by echocardiography) was assessed before and after 4-week therapy with trimetazidine or atenolol. Atenolol and trimetazidine have shown in our study identical clinical efficiency. However while atenolol is statistically significant reduced systolic arterial pressure and heart rate, thickness of posterior wall of left ventricle and corrects diastolic function, trimetazidine had no such activity. Treatment with trimetazidine promoted improvement of local contractility of left ventricle.

Key words: ischemic dysfunction of myocardium, treatment, trimetazidine, atenolol.

УДК 615.22

За последние 10 лет в многочисленных научных работах была убедительно доказана высокая эффективность миокардиального цитопротектора триметазидина (предуктала) при лечении стенокардии [1—3], что послужило поводом для достаточно активного внедрения этого препарата в клиническую практику. Однако несмотря на то, что в основе многих состояний, объединяемых

термином «ишемическая дисфункция» левого желудочка (ЛЖ), лежат метаболические нарушения, до недавнего времени терапевтические подходы, направленные на повышение эффективности утилизации кислорода в кардиомиоцитах у больных с постинфарктной сердечной недостаточностью (СН) с помощью триметазидина, практически не разрабатывались. Вместе с тем дан-

ные, полученные в отдельных клинических исследованиях, позволяют говорить о преемственности и как об очень перспективном препарате для лечения СН ишемического генеза, требующем дальнейшего всестороннего изучения [4—7].

Целью настоящего исследования было оценить в рандомизированном контролируемом испытании влияние триметазида и часто назначаемого кардиологами β_1 -адреноблокатора атенолола на клинические проявления сердечной и коронарной недостаточности, а также структурно-функциональное состояние ЛЖ у больных с умеренно выраженной постинфарктной дисфункцией ЛЖ.

Материал и методы

В 4-недельное рандомизированное простое слепое исследование триметазида (предуктал, «Servier») и атенолола (атеносан, «Sanofi-Synthelabo») включили 36 больных, которые не ранее чем за 6 мес до этого перенесли крупноочаговый инфаркт миокарда (ИМ). Возраст пациентов колебался от 32 до 60 лет [в среднем $(48,3 \pm 1,07)$ лет]. У всех больных к моменту обследования имелась стабильная стенокардия напряжения I—III функционального класса (ФК). Хроническая СН II—III ФК по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца наблюдалась у 14 (38,9%) больных. У 25 (69,4%) пациентов ишемической болезни сердца (ИБС) сопутствовала гипертоническая болезнь (ГБ) I—III степени (по классификации ВОЗ, 1999). Для контроля артериального давления (АД) и симптомов СН допускалось применение диуретиков (доза диуретика не изменялась как минимум в течение недели до первого обследования).

В исследование не включались больные ИБС, которые не дали информированного согласия (устного или письменного) на участие, с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, неудовлетворительной визуализацией сердца при эхокардиографии (ЭхоКГ), а также при наличии противопоказаний к назначению атенолола и известной непереносимости преемственности.

Всех пациентов путем рандомизации простым методом с использованием конвертов разделили

на 2 группы (к приему триметазида или атенолола в соотношении 1 : 2 в каждом блоке из 6 пациентов). Сравнительная характеристика больных, рандомизированных к приему триметазида (1-я группа) и атенолола (2-я группа) приведена в табл. 1. Как видно из представленных в этой таблице данных, при рандомизации удалось добиться сопоставимости пациентов в двух группах по основным изучаемым признакам.

Для определения оптимальной эффективной дозы атенолола проводились парные велоэргометрические (ВЭМ) тесты на фоне отмены на 3—4 дня антиангинальных препаратов (за исключением нитроглицерина под язык при приступах стенокардии). ВЭМ-нагрузку начинали с 25 Вт, каждая ступень длилась 5 мин, с последующим увеличением нагрузки на 25 Вт до достижения пороговой мощности. Критериями прекращения ВЭМ-пробы были клинические и/или электрокардиографические признаки ишемии миокарда. Велоэргометрия проводилась до дачи первой разовой дозы

Таблица 1

Сравнительная характеристика больных, рандомизированных к приему преемственности (1-я группа) и атенолола (2-я группа)

Показатель	1-я группа (n = 12)	2-я группа (n = 24)	P
Возраст, годы (M \pm m)	47,8 \pm 1,72	48,6 \pm 1,32	>0,05
Индекс Кетле, кг/м ² (M \pm m)	29,7 \pm 3,3	26,5 \pm 0,92	>0,05
ИМ в анамнезе:*			
передний	7 (58,3)	13 (54,2)	>0,05
задний	5 (41,7)	11 (45,8)	
СН, ФК (по NYHA):*			
I	8 (66,7)	14 (58,3)	>0,05
II—III	4 (33,3)	10 (41,7)	
ФК стенокардии:*			
I—II	1 (8,3)	7 (29,2)	>0,05
III	11 (91,7)	17 (70,8)	
Гипертоническая болезнь*	6 (50)	19 (79,2)	>0,05
АД ср, мм рт. ст. (M \pm m)	96,5 \pm 5,13	100,6 \pm 1,5	>0,05
Фракция выброса ЛЖ, % (M \pm m)	53,1 \pm 5,04	58,5 \pm 2,45	>0,05
ТФН, Вт (M \pm m)	35,3 \pm 10,2	49,7 \pm 7,56	>0,05

* Указано число больных, в скобках — % от их количества в группе; P — статистическая значимость различий между группами.

(25 мг) и через 3 ч после приема атенолола. При неэффективности (отсутствие прироста продолжительности педалирования на 2 мин и более)

первой дозы препарата парную ВЭМ повторяли со второй (50 мг) дозой атенолола, а в случае недостаточного антиангинального и антиишемического действия — с большей (100 или 150 мг) дозой препарата. Так как, по данным литературы, однократное назначение триметазида не вызывает достоверного повышения продолжительности пороговой нагрузки и антиишемический эффект может проявляться только при регулярном его применении [1], в 1-й группе парные ВЭМ не проводились, и все пациенты трижды в день принимали триметазидин (предуктал) в стандартной дозировке (60 мг/сут).

Размеры, толщину стенок и массу ЛЖ (ММЛЖ), а также его систолическую и диастолическую функции изучали с помощью ультразвукового аппарата SONOS-100-CF (Hewlett-Packard, США). ЭхоКГ выполнялась трансторакально в одно-, двухмерном и доплеровском режимах датчиком с частотой 2,5 и 3,5 МГц в положении на левом боку из парастернального и апикального доступа.

Статистическую обработку данных проводили при помощи пакета программ БИОСТАТИСТИКА 4.03. Количественные данные представлены в виде $M \pm m$ (среднее \pm стандартная ошибка среднего), качественные — в виде доли в выборочной совокупности. Для сравнения непрерывных величин в 2 группах применяли Т-критерий Манна—Уитни. Для выявления различий между группами по выделенным качественным градациям какого-либо признака использовались критерий Z и точный критерий Фишера. Анализ повторных измерений проводили вычислением критерия Вилкоксона. Статистически значимыми считали различия при $P < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Все больные, включенные в протокол курсовой терапии предукталом и атенололом, закончили его при одинаково хорошей переносимости лечения. Во 2-й группе атенолол в качестве основного антиангинального препарата в дозе 25 мг/сут получал 1 пациент, 50 мг/сут — 12 больных, 100 мг/сут — 10 и 150 мг/сут — 1 (средняя эффективная доза при однократном режиме

приема составила $(73,9 \pm 6,6)$ мг). Эффективность предуктала и атенолола, согласно редукции выраженности клинических проявлений коронарной недостаточности, при динамическом наблюдении оценивали по изменению числа приступов стенокардии и потребности в нитроглицерине (НГ) за неделю (табл. 2).

Таблица 2

Влияние 4-недельной терапии предукталом (1-я группа) и атенололом (2-я группа) на клинические проявления коронарной и сердечной недостаточности, толерантность к физической нагрузке у больных, перенесших инфаркт миокарда ($M \pm m$)

Показатель	1-я группа (n = 12)		2-я группа (n = 24)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Стенокардия, приступов в неделю	15,7 \pm 2,4 9	4,5 \pm 1,0***	21,7 \pm 4,9	6,9 \pm 1,1**
Потребность в НГ, таблеток в неделю	18,2 \pm 3,3 1,4 \pm 0,02	6,6 \pm 1,5** 1,08 \pm 0,1* 62,0 \pm 8,1*	25,3 \pm 6,8 49,7 \pm 7,5	11,4 \pm 2,7** 1,01 \pm 0,06* *
СН, ФК по NYHA ТФН, Вт	35,3 \pm 10, 2			68,9 \pm 4,1***

* Достоверность различий с исходным значением ($P < 0,05$;
** $P < 0,01$; *** $P < 0,001$).

Антиангинальный эффект у больных 1-й и 2-й групп проявлялся статистически и клинически значимым уменьшением к концу исследования частоты приступов стенокардии в неделю соответственно на 73,3 ($P < 0,01$) и 68,2% ($P < 0,01$). Большинство пациентов обеих групп отмечали снижение тяжести ангинозных приступов, а потребность в НГ уменьшилась соответственно на 63,7 и 54,9% (в обеих группах изменение статистически значимо — $P < 0,01$). Улучшению клинического состояния пациентов в полной мере соответствовало возрастание толерантности к физической нагрузке (ТФН) — на 75,6 и 38,6%. Редукция клинической манифестации СН у больных 1-й и 2-й групп проявлялась уменьшением ФК СН по классификации NYHA соответственно на 22,8 ($P < 0,01$) и 26,8% ($P < 0,001$).

При лечении атенололом мы наблюдали отчетливый отрицательный хронотропный эффект (табл. 3).

Таблица 3

Фундаментальные и клинические исследования

Сравнение гипотензивной и кардиохронотропной активности предуктала (1-я группа) и атиенолола (2-я группа) при лечении больных, перенесших инфаркт миокарда (M ± m)

Показатель	1-я группа (n = 12)		2-я группа (n = 24)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ЧСС, 1/мин	69,1±4,6	64,8±4,6	77,9±1,5	61,7±1,1*
АДс, мм рт. ст.	125,5±5,1	122,5±2,9	131,5±2,3	121,5±2,1*
АДд, мм рт. ст.	84,2±4,9	78,8±3,9	85,1±1,3	78,1±1,01*
АДср, мм рт. ст.	96,5±5,1	93,3±4,0	100,6±1,5	92,7±1,3*
ДП, отн. ед.	179,4±8,9	183,1±9,1	182,5±7,4	159,9±7,2*

* Достоверность (P < 0,001) различий с исходным значением.

Предуктал не обладал хронотропной активностью. Уровень систолического (АДс), диастолического (АДд) и среднего (АДср) артериального давления также достоверно изменился лишь у больных 2-й группы, у которых эти показатели были несколько выше при включении в исследование, чем у пациентов 1-й группы.

Прием атиенолола сопровождался снижением значения «двойного произведения» (ДП) при пороговой нагрузке (—12,4%; P < 0,001), а на фоне лечения предукталом этот показатель достоверно не изменялся. Это указывает на то, что в отличие от атиенолола способность триметазидина увеличивать толерантность к физической нагрузке не обусловлена редукацией потребности миокарда в кислороде.

Таким образом, при монотерапии изучаемыми препаратами обнаруживался сопоставимый антиангинальный эффект. Однако в то время как на фоне приема атиенолола АД и частота сердечных сокращений (ЧСС) существенно снизились, триметазидин не влиял на оба показателя, что хорошо согласуется с фармакодинамическими свойствами препаратов и результатами сравнительного исследования предуктала и β-адреноблокатора пропранолола TEMS (Trimetazidine European Multicentre Study) [8]. Следовательно, теоретически применение этого препарата наиболее предпочтительно при лечении больных с брадикардией и артериальной гипотензией. Кроме того, предуктал, по крайней мере, не менее эффективен, чем атиенолол, при лечении умеренно выраженной СН у больных, перенесших ИМ.

Динамика параметров структурно-функционального состояния сердца у больных, перенесших ИМ, под влиянием 4-недельной терапии предукталом и атиенололом представлена в табл. 4.

Таблица 4

Влияние 4-недельной терапии предукталом (1-я группа) и атиенололом (2-я группа) на структурно-функциональное состояние сердца у больных, перенесших инфаркт миокарда (M ± m)

Показатель	1-я группа (n = 12)		2-я группа (n = 24)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Левое предсердие, см	3,16±0,09	3,29±0,09	3,31±0,07	3,27±0,08
Правый желудочек, см	2,43±0,08	2,29±0,12	2,46±0,06	2,58±0,09
ТМЖП, см	1,11±0,06	1,14±0,07	1,11±0,04	1,02±0,03
ТЗСЛЖ, см	1,28±0,09	1,28±0,09	1,24±0,04	1,08±0,02*
Индекс ММЛЖ, кг/м ²	186,3±10,4	174,4±11,6	166,1±9,8	153,1±12,1
ИСд, отн. ед.	0,69±0,04	0,72±0,03	0,69±0,08	0,72±0,02
ОТС, отн. ед.	0,467±0,04	0,461±0,03	0,446±0,02	0,376±0,02*
Ударный объем, мл	80,3±9,1	74,3±5,4	89,0±3,9	94,1±5,2
Е/А, отн. ед.	1,04±0,05	1,07±0,05	0,90±0,03	1,12±0,06*
Индекс асинергии, отн. ед.	1,42±0,03	1,34±0,03*	1,34±0,03	1,30±0,05

* Достоверность (P < 0,05) различий с исходным значением.

Курсовое лечение атиенололом в нашем исследовании привело к уменьшению толщины задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ) в диастолу на 12,9% (P = 0,049), однако за этим не последовала существенная редукация толщины межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и ММЛЖ; 4-недельная терапия предукталом также не привела к снижению выраженности гипертрофии ЛЖ. При этом относительная толщина стенок (ОТС), систолический (ИСс) и диастолический (ИСд) индексы сферичности, отражающие геометрический вариант постинфарктного ремоделирования ЛЖ, у больных 1-й и 2-й групп не претерпели изменений.

Что касается глобальной систолической функции ЛЖ, то ни один из изучаемых препаратов не оказался способным существенно изменить ее в течение 4 нед. Атиенолол (в отличие от предуктала) обеспечил изменение трансмис-

рального кровотока, который у больных 2-й группы до лечения в большей степени отклонялся от нормы. Так, соотношение пиковых скоростей волн раннего и позднего трансмитрального потоков (Е/А) возросло на 24% ($P = 0,048$), что говорило о повышении податливости миокарда ЛЖ. Значение индекса асинергии, характеризующего выраженность нарушений локальной сократимости миокарда ЛЖ, у больных, рандомизированных к приему предуктала, уменьшилось в ходе 4-недельной терапии на 5,6% ($P = 0,049$), тогда как у пациентов 2-й группы за это же время достоверно не изменилось (-2,9%; $P > 0,05$).

Возможно, что продолжительное лечение атенололом и предукталом будет ассоциироваться с более значимым улучшением структурно-функционального состояния ЛЖ. Так, в небольшом плацебо-контролируемом исследовании, длившемся полгода, назначение триметазида больным с ишемической дисфункцией сердца (СН III—IV функционального класса) одновременно с традиционной терапией СН привело к существенному улучшению функционального статуса пациентов, уменьшению размеров полостей сердца и увеличению фракции выброса ЛЖ. Позднее эти данные были подтверждены в нескольких исследованиях, в которых было показано смягчение клинических проявлений заболевания и улучшение сократительной функции миокарда на фоне лечения предукталом больных ИБС с дисфункцией ЛЖ и застойной СН [5, 6].

С. Lu с соавт. [6] указали, что на фоне монотерапии предукталом индекс нарушения сегментарной сократимости ЛЖ в покое снизился ($1,34 \pm 0,37$ по сравнению с $1,40 \pm 0,42$ в группе плацебо; $P < 0,013$). Полагают, что повышение локальной контрактильной активности ЛЖ связано со снижением количества участков гибернации миокарда. Результаты нашего исследования, касающиеся динамики индекса асинергии у больных, принимавших предуктал, мы склонны объяснять аналогичным образом — восстановлением функции сегментов миокарда с обратимой асинергией.

Таким образом, у больных, перенесших ИМ, триметазидин в дозе 60 мг/сут, применяемый в течение 4 нед, уменьшает выраженность ишемической дисфункции ЛЖ, что, по-видимому, можно объяснить цитопротективной активностью препарата в отношении участков гибернирующего миокарда. Данный эффект проявлялся в отсутствии достоверных изменений показателей глобальной систолической и диастолической функций ЛЖ, а также геометрии камер сердца. В этом отношении предуктал уступал β_1 -адреноблокатору атенололу, применение которого в течение месяца вызвало снижение ТЗСЛЖ, ОТС и повышение податливости миокарда ЛЖ.

Литература

1. Кокурина Е.В., Бочкарева Е.В., Метелица В.И., Бутина Е.К. Антиишемическая эффективность триметазида в комбинации с пропранололом у больных со стабильной стенокардией напряжения // Кардиология. 2000. < 5. С. 10—14.
2. Шабалин А.Б., Никитин Ю.П. Защита кардиомиоцита. Современное состояние и перспективы // Кардиология. 1999. < 3. С. 4—10.
3. Kantor P.F. 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 / P.F. Kantor, A. Lucien, R. Kozak, G.D. Lopaschuk // Circ. Res. 2000. V. 86. P. 580—588.
4. Бузашвили Ю.И., Маколкин В.И., Осадчий К.К., Асымбекова Э.У., Ахмедярова Н.К., Старовойтова С.П. Влияние триметазида на обратимую дисфункцию миокарда при ишемической болезни сердца // Кардиология. 1999. < 6. С. 33—38.
5. Терещенко С.Н. Цитопротектор триметазидин в комплексной терапии тяжелой постинфарктной хронической сердечной недостаточности / С.Н. Терещенко, О.С. Акимова, И.В. Демидова // Кардиология. 1999. < 9. С. 48—52.
6. Lu C., Dabrowski P., Fragasso G., Chierchia S.L. Effect of trimetazidine on ischemic coronary artery disease // Am. J. Cardiol. 1998. V. 82. P. 898—901.
7. Беленков Ю.Н. Дисфункция левого желудочка у больных ИБС: современные методы диагностики, медикаментозной и не медикаментозной коррекции // Рус. мед. журн. 2001. < 17. С. 3—10.
8. Detry J.M., Sellier P., Pennaforte S., Cokkinos D., Mathes P. Trimetazidine: a new concept in the treatment of angina. Comparison with propranolol in patients with stable angina // Br. J. Clin. Pharmacol. 1994. V. 37. P. 279—288.

Поступила в редакцию 20.07.2001 г.

