

Опыт применения триметазидина МВ у больных с хронической сердечной недостаточностью

Т.Е. Морозова*, Е.П. Иванова

ГОУ ВПО Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова Росздрава. Москва, Россия

Trimetazidine MB treatment in patients with chronic heart failure

Т.Е. Morozova*, Е.И. Ivanova

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy. Moscow, Russia

Цель. Изучить влияние комплексной терапии с добавлением триметазидина МВ на клинику, кардиогемодинамику, морфофункциональные параметры и биоэлектрическую активность миокарда у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), осложнившей течение ишемической болезни сердца (ИБС).

Материал и методы. У 82 больных (мужчин — 67, женщин — 15) с ХСН II-III функционального класса (ФК), осложнившей течение ИБС (средний возраст — $62,2 \pm 7,3$) оценивали влияние комплексной терапии с добавлением триметазидина МВ в дозе 70 мг/сут. — I группа (гр.), по сравнению с больными на терапии без добавления триметазидина (II гр.) в течение 16 нед. на динамику ФК ХСН, показатели ремоделирования левого желудочка (ЛЖ), физической работоспособности и на биоэлектрическую активность миокарда.

Результаты. Через 16 нед. лечения у 28 % больных I гр. и у 26 % больных II гр. достигнуты улучшение клинического состояния и переход их в более низкий ФК ХСН. Количество больных III ФК уменьшилось в I гр. до 27,2 %, во II — до 30,9 %. Количество больных II ФК увеличилось до 67,5 % и 66,7 % соответственно. По результатам ХМ ЭКГ в I гр. уменьшение количества парных желудочковых экстрасистол (ЖЭС) составило 57,6 % ($p < 0,05$), во II гр. — 28,8 % ($p < 0,05$), изолированных ЖЭС — 23,6 % ($p > 0,05$), и 6,9 % ($p > 0,05$), наджелудочковых ЭС (НЖЭС) — 26,4 % ($p > 0,05$) и 10,8 % ($p > 0,05$) соответственно. Отмечено уменьшение суточного количества эпизодов депрессии сегмента ST в I гр. на 55,5 % ($p < 0,05$), во II гр. на 23,3 % ($p < 0,05$) и суммарной их продолжительности на 17,8 % ($p < 0,05$) и 12,7 % ($p < 0,05$) соответственно. По данным эхокардиографии фракция выброса увеличилась на 13,7 % ($p < 0,05$) и 10,4 % ($p < 0,05$), соответственно. Результаты тредмил-теста показали, что общее время работы у больных I гр. увеличилось на 16,8 % ($p < 0,05$), II гр. — на 8,2 % ($p < 0,05$).

Заключение. Триметазидин МВ в составе комплексной терапии ХСН у больных ИБС достоверно уменьшает клинические проявления заболевания и снижает ФК СН. Клиническое улучшение сочетается с положительной динамикой показателей морфофункционального состояния и биоэлектрической активности сердца.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, цитопротекция, триметазидин.

Aim. To assess the effects of the complex therapy, including trimetazidine MB, on the clinical course of chronic heart failure (CHF), cardiac hemodynamics, myocardial structure, function, and bio-electric activity in patients with coronary heart disease (CHD) complicated by CHF.

Material and methods. In 82 patients (67 men, 15 women), mean age $62,2 \pm 7,3$ years, with CHD and Functional Class (FC) II-III CHF, the effects of 16-week complex therapy including trimetazidine MB (70 mg/d; Group I) vs. trimetazidine-free therapy (Group II) on CHF FC dynamics, left ventricular (LV) remodelling, physical stress tolerance, and myocardial bio-electric activity were investigated.

Results. After 16 weeks of the treatment, clinical improvement and CHF FC reduction were observed in 28 % and 26 % of the patients from Groups I and II, respectively. The percentage of the patients with FC III decreased to 27,2 % and 30,9 %, respectively, while for FC II, the respective percentages decreased to 67,5 % and 66,7 %. According to the Holter ECG monitoring results, the incidence of paired ventricular extrasystoles (VE) decreased by 57,6 % and 28,8 % in Groups I and II, respectively ($p < 0,05$), the incidence of isolated VE — by 23,6 % ($p > 0,05$) and 6,9 % ($p > 0,05$), and the incidence of supraventricular extrasystoles (SVE) — by 26,4 % ($p > 0,05$) and 10,8 %

© Коллектив авторов, 2010
e-mail: temorozova@gmail.com
Тел./факс: 8 (499) 248 77 06; 248 75 44

[Т. Е. Морозова (*контактное лицо) — заведующая кафедрой клинической фармакологии и фармакотерапии ФППОВ, Е. П. Иванова — врач ООО "АльфаСтрахование"].

($p > 0,05$), respectively. The 24-hour number of ST depression episodes decreased by 55,5 % ($p < 0,05$) and 23,3 % ($p < 0,05$) in Groups I and II, while the total duration of these episodes was reduced, respectively, by 17,8 % ($p < 0,05$) and 12,7 % ($p < 0,05$). According to echocardiography results, LV ejection fraction increased by 13,7 % ($p < 0,05$) and 10,4 % ($p < 0,05$), respectively. In treadmill test, total load time increased by 16,8 % ($p < 0,05$) in Group I and 8,2 % ($p < 0,05$) in Group II.

Conclusion. Trimetazidine MB, as a part of complex CHF therapy in CHD patients, significantly improved clinical symptoms and reduced CHF FC, which was also associated with improvement in cardiac structure, function, and bio-electric activity.

Key words: Coronary heart disease, chronic heart failure, cytoprotection, trimetazidine.

Результаты эпидемиологических исследований однозначно свидетельствуют о том, что хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остается одним из самых распространенных, прогрессирующих и прогностически неблагоприятных осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1–4]. Ведущей причиной развития ХСН в России и во всем мире остается ишемическая болезнь сердца (ИБС) [5]. Активные меры, предпринимаемые по устранению или уменьшению влияния факторов риска (ФР) — гипертонии (АГ), курения, гиперхолестеринемии (ГХС), способствовали снижению заболеваемости ИБС и ее более доброкачественному течению. С другой стороны, повсеместное внедрение в 80-х годах тромболитической терапии (ТЛТ) при остром инфаркте миокарда (ОИМ) значительно улучшило прогноз этих пациентов. Таким образом, общее старение населения в целом и больных с СН в частности, улучшение ранней диагностики (появление ультразвука в кардиологии), совершенствование терапевтических и хирургических методов лечения ИБС являются объективными причинами роста распространенности СН.

Повсеместно проводится поиск новых направлений в лечении ХСН, способных улучшить клиническое течение, качество жизни (КЖ) и прогноз больных. Несмотря на значительный прогресс в терапии ХСН за последние десятилетия, смертность от этого заболевания остается крайне высокой. Однолетняя смертность больных с клинически выраженной ХСН достигает 26-29 %, т. е. за один год в РФ умирает от 880 до 986 тыс. таких больных [6]. По данным Фремингемского исследования, средняя 5-летняя смертность во всей популяции больных ХСН (с учетом начальных и умеренных стадий) остается недопустимо высокой и составляет 65 % для мужчин и 47 % для женщин [7]. Среди больных с тяжелыми стадиями ХСН смертность еще выше и колеблется в пределах 35-50 % в год. Хотя в последнее десятилетие наметилась тенденция к снижению смертности и улучшению выживаемости больных ХСН, что связывают с внедрением в повседневную практику новых классов лекарственных средств — ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и β -адреноблокаторов (β -АБ), отдельные исследования (Рочерстерское, Фремингемское) так и не дали

обнадеживающего результата относительно общего улучшения выживаемости таких больных. Определенные перспективы в плане лечения ХСН могут быть связаны с полным восстановлением функций “оглушенного” или “спящего” миокарда не путем выполнения хирургической реваскуляризации или баллонной коронарной ангиопластики, а путем влияния на важнейшие энергетические и метаболические процессы в кардиомиоцитах (КМЦ) [8].

Нормализация энергетического метаболизма в КМЦ является важным и перспективным подходом к лечению больных с ХСН. Понимание того, что нарушение метаболизма КМЦ играет важную роль в патогенезе ХСН, предопределило развитие нового направления в терапии этого синдрома — миокардиальной цитопротекции. Положительный эффект препаратов этого класса обусловлен оптимизацией использования кислорода КМЦ [9–11].

Лекарственные средства метаболического действия целенаправленно влияют на обменные процессы при гипоксии. Эти препараты представлены соединениями из различных химических групп, и их действие опосредуется различными механизмами: улучшением кислород-транспортной функции крови, поддержанием энергетического баланса клеток, коррекцией функции дыхательной цепи и метаболических нарушений клеток тканей и органов [9,12,13]. Метаболическая терапия направлена на улучшение эффективности утилизации кислорода миокардом в условиях ишемии. Нормализация энергетического метаболизма в КМЦ — важный и перспективный подход к лечению больных ИБС.

Из известных в настоящее время миокардиальных цитопротекторов, наиболее изученным препаратом с доказанными антиангинальным и антиишемическим действиями, является триметазидин (2,3,4 триметоксибензил-пиперазина дигидрохлорид) модифицированного высвобождения (МВ), реализующий свое действие на клеточном уровне и воздействующий непосредственно на ишемизированные КМЦ. Высокая эффективность триметазидина МВ в лечении ИБС объясняется его прямым цитопротекторным антиишемическим действием. Триметазидин МВ, с одной стороны, перестраивает энергетический метаболизм, повышая его эффек-

тивность, с другой, уменьшает образование свободных радикалов, блокируя окисление жирных кислот (ЖК) [10,14]. Таким образом, противоишемическое действие триметазидина МВ осуществляется на уровне КМЦ за счет изменения метаболических превращений, что позволяет КМЦ повысить эффективность использования кислорода в условиях его сниженной доставки, и, таким образом, сохранить функции.

В Российских рекомендациях ВНОК указано, что триметазидин МВ — единственный миокардальный цитопротектор, имеющий достаточную доказательную базу для использования в качестве антиангинального средства. Триметазидин МВ может быть назначен на любом этапе терапии стабильной стенокардии для усиления антиангинальной эффективности β -АБ, антагонистов кальция (АК) и нитратов, а также в качестве альтернативы при их непереносимости или противопоказаниях к применению [15]. В многочисленных исследованиях, таких как TRIMPOL-I (Trimetazidine in Poland) [16] TRIMPOL-II [17,18], TACT (Trimetazidine in Angina Combination Therapy) [19], убедительно продемонстрирована высокие антиангинальная и антиишемическая эффективности триметазидина у больных ИБС как при монотерапии, так и в комбинации с другими лекарственными средствами. Результаты исследования TRIMPOL-I позволили сделать выводы о безопасности и высокой эффективности триметазидина в лечении больных стенокардией напряжения, страдающих сахарным диабетом (СД). Препарат не менее эффективен в лечении стабильной стенокардии, чем β -АБ или АК; наибольшую эффективность он проявляет в сочетании с основными гемодинамическими антиангинальными препаратами. Способность триметазидина МВ усиливать антиангинальную эффективность β -АБ, АК и нитратов, обеспечивая дополнительный клинический эффект и повышение толерантности к физической нагрузке (ТФН) у больных стабильной стенокардией, продемонстрирована в ряде исследований, в частности, в крупномасштабном российском исследовании ТРИУМФ [20], а в исследовании ПАРАЛЛЕЛЬ (Программа по выявлению пациентов с неэффективной терапией бета-адреноблокаторами и сравнительной оценке эффективности добавления к терапии триметазидина-МВ или изосорбида динитрата при стабильной стенокардии) было доказано, что комбинация триметазидина МВ с β -АБ превосходит комбинацию изосорбида динитрата с β -АБ по способности снижать частоту приступов стенокардии и уменьшать потребность в приеме нитроглицерина, в т.ч. и у больных из группы (гр.) очень высокого риска [21].

К преимуществам триметазидина МВ относится отсутствие гемодинамических эффектов, что позволяет назначать препарат независимо от уровня АД, особенностей сердечного ритма и сократитель-

ной функции миокарда. Важными моментами являются отсутствие противопоказаний, лекарственной несовместимости, а также его хорошая переносимость. Нежелательные явления возникают очень редко и всегда слабо выражены. Это позволяет применять препарат у лиц пожилого возраста, при наличии СД и других сопутствующих заболеваний.

Нормализация энергетического метаболизма в КМЦ является важным и перспективным подходом к лечению больных с ХСН. Метаболическая терапия у таких больных должна быть нацелена на улучшение эффективности утилизации кислорода миокардом в условиях ишемии. Однако место триметазидина в терапии ХСН окончательно не определено, несмотря на уже большое количество исследований, демонстрирующих клиническую эффективность триметазидина при его назначении в комплексном лечении ХСН и положительное влияние на структурно-функциональные показатели левого желудочка (ЛЖ) [22—26].

Целью исследования было изучение влияния комплексной терапии с добавлением триметазидина МВ на клиническое течение ХСН, кардиогемодинамику, морфофункциональные параметры и биоэлектрическую активность миокарда у больных с ХСН, осложнившей течение ИБС.

Материал и методы

В исследование были включены 82 больных (мужчин — 67, женщин — 15) с ХСН II-III функциональных классов (ФК) согласно классификации Нью-йоркской ассоциации сердца (NYHA), осложнившей течение ИБС, в возрасте 44-80 лет (средний возраст — $62,2 \pm 7,3$). Обязательными условиями включения в исследование были фракция выброса (ФВ) ЛЖ $< 40\%$ и наличие клинических признаков ХСН.

Стенокардия напряжения у больных I гр. была представлена II ФК у 17 (42,5 %) пациентов и III ФК у 23 (57,5 %) больных. Во II гр. больных стенокардия I ФК была у 10 (23,8 %), II ФК у 19 (45,2 %) и III ФК у 13 (31 %). ИМ в анамнезе был у 27 больных I гр. и у 42 больных II гр. (100 %). Продолжительность ХСН составляла $5 \pm 3,2$ года для больных I гр. и $4,7 \pm 2,6$ для II гр. Из сопутствующих заболеваний можно отметить наличие СД у 9 пациентов I и у 11 пациентов II гр. (таблица 1).

Исследование было открытым, проспективным, без применения плацебо. До включения в исследование больные давали информированное согласие на участие и в соответствии с современными рекомендациями получали комплексную терапию ИАПФ, сердечными гликозидами, диуретиками (Д), β -АБ в индивидуально подобранных дозах, которые оставались постоянными на всем протяжении лечения. Перед включением в исследование у всех пациентов была достигнута стабилизация состояния на фоне комплексной терапии. Больные были произвольным образом рандомизированы в 2 гр.: в I гр. — основную (ОГ) были включены 40 больных, которым к базисной терапии был добавлен триметазидин МВ (Предуктал® МВ, Лаборатории Сервье, Франция) в дозе 70 мг/сут. Во II (контрольную) гр. (ГК) вошли 42 больных, продолжавших получать комплексную терапию без три-

Таблица 1

Клиническая характеристика больных (n=82)

Показатель	ОГ	ГК
Количество больных	40	42
мужчины \ женщины	31/9	36/6
Средний возраст, годы (M±SD)	63± 9,4	61,4±5,1
ФК ХСН (NYHA) II \ III	20/20	27/15
ФК стенокардии I \ II \ III	0/17/23	10/19/13
Продолжительность ХСН, годы	5±3,2	4,7±2,6
ФВ ЛЖ, % (M±SD)	35,25±4,38	37,4±3,36
ОИМ в анамнезе	27	42

Таблица 2

Динамика ФК ХСН на фоне стандартной терапии и в комбинации с триметазидином МВ

ФК ХСН	ОГ (n=40)		ГК (n=42)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
I ФК	0	2 (5 %)	0	1 (2,4 %)
II ФК	20 (50 %)	27 (67,5 %)	27 (64,3 %)	28 (66,7 %)
III ФК	20 (50 %)	11 (27,5 %)	15 (35,7 %)	13 (30,9 %)

метазидина. Исходно гр. были сопоставимы по полу, возрасту, гемодинамическим показателям и тяжести заболевания. Длительность наблюдения составила 16 нед.

Контроль за эффективностью и переносимостью триметазидина осуществлялся по динамике клинических проявлений ХСН, морфофункциональных параметров и показателей биоэлектрической активности сердца.

Клиническая эффективность оценивалась по влиянию терапии на выраженность жалоб: одышка при физической нагрузке, слабость, снижение работоспособности, признаки задержки жидкости, объективные признаки ХСН, а также по динамике ФК ХСН.

Для оценки толерантности к физической нагрузке (ТФН) больным проводили тредмил-тест по одной из стандартных модификаций протокола Naughton для больных ХСН с использованием тредмила "WOODWEY EXO 43" и диагностической станции AT-104 PC фирмы "SCHILLER" (Швейцария) с определением максимальной мощности выполненной нагрузки (в метаболических эквивалентах, METs) и общей продолжительности нагрузки (с). Критерием прекращения нагрузки был типичный ангинозный приступ, сопровождавшийся горизонтальной или косонисходящей депрессией сегмента ST на ЭКГ на ≥ 1 мм как минимум в двух отведениях стандартной ЭКГ. Критериями положительной пробы являлись типичный приступ стенокардии и/или стойкая горизонтальная депрессия сегмента ST на ≥ 1 мм на расстоянии 80 мс от точки J.

Биоэлектрическая активность миокарда изучалась по результатам суточного мониторирования ЭКГ с использованием системы мониторинга ЭКГ по Холтеру фирмы Schiller MICROVIT MT-100. Оценивали среднесуточную частоту сердечных сокращений (ЧСС), общее количество эпизодов ишемии миокарда за сут., максимальную величину снижения сегмента ST, максимальную продолжительность одного эпизода депрессии сегмента ST и общую продолжительность ишемии за сут. Тренды сегмента ST расценивались как ишемические при его горизонтальном снижении не менее чем на 1 мм на расстоянии 80 мс от точки J продолжительностью ≥ 1 мин. Антиишемический эффект считали достоверным, если количество эпизодов ишемии миокарда уменьшалось

на ≥ 3 и/или суммарная депрессия сегмента ST сокращалась на ≥ 50 %. Проводили анализ качественного и количественного статусов желудочковых аритмий, динамики количества изолированных желудочковых экстрасистол (ЖЭС), парных ЖЭС, эпизодов неустойчивой желудочковой тахикардии (ЖТ) за сут., общего количества наджелудочковых экстрасистол (НЖЭС) и пробежек наджелудочковой тахикардии (НТ). Критериями антиаритмического лечебного эффекта считали уменьшение изолированных ЖЭС на 50 %, парных ЖЭС на 90 % при полном устранении эпизодов ЖТ.

Морфофункциональное состояние ЛЖ оценивали по результатам эхокардиографии (ЭхоКГ), которую выполняли на аппарате General Electric по стандартной методике. Оценивали конечно-систолический (КСО) и конечно-диастолический (КДО) объемы ЛЖ, которые вычисляли автоматически. Вычисления проводились минимум по 3-м сердечным циклам с последующим автоматическим расчетом ударного объема (УО) ЛЖ, ФВ ЛЖ (%), степени укорочения переднезаднего размера ЛЖ в систолу (% Δ S).

Все клинические и инструментальные исследования проводили до начала лечения триметазидином и через 16 нед. непрерывной терапии.

При статистическом анализе полученных результатов использовали стандартные методы статистики, включая вычисление непарного критерия t-Стьюдента. Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения (M±SD).

Результаты

Исходно в ОГ было 20 (50 %) больных со II ФК ХСН и 20 (50 %) с III ФК. В ГК 27 (64,3 %) и 15 (35,7 %) больных, соответственно. Через 16 нед. лечения у 28 % больных ОГ и у 26 % больных ГК достигнуто улучшение клинического состояния и переход их в более низкий ФК ХСН. Отмечено уменьшение ФК ХСН на 11 % (p<0,05) и 10 % (p<0,05), соответственно. Количество больных III ФК уменьшилось в ОГ до 27,2 %, в ГК — до 30,9 %. Количество больных II ФК увеличилось до 67,5 %

Таблица 3

Динамика показателей ХМ ЭКГ на фоне стандартной терапии
и в комбинации с триметазидином МВ (М±SD)

Показатели	ОГ (n=40)			ГК (n=42)		
	До	После	Δ, %	До	После	Δ, %
Изолированные ЖЭС, кол./сут.			-23,6 %			-6,9 %
Парные ЖЭС			-57,6 %*			-28,8 %*
Эпизоды ЖТ			-58,3 %*			-36,8 %*
НЖЭС			-26,4 %			-11,3 %
Суточное число эпизодов депрессии сегмента ST	3,5±0,1	2,25±0,07	-55,5 %*	3,8±0,18	3,08±0,15	-23,6 %*
Суммарная продолжительность эпизодов депрессии сегмента ST, сек	24,56±7,67	20,19±4,32	-17,8 %*	26,31±5,12	23,24±4,08	-12,7 %*

Примечание: — $p < 0,05$; Δ — изменение показателя. (%)

и 66,7 %, соответственно. На фоне лечения в обеих гр. появились больные I ФК — 5 % в ОГ и 2,4 % — в ГК (таблица 2).

ХМ ЭКГ было проведено всем больным, включенным в исследование. При оценке характера нарушений ритма сердца больных ХСН были получены следующие данные: НЖЭС были зарегистрированы у всех больных в обеих гр.; у 9 больных ОГ и у 7 ГК были зарегистрированы пробежки НТ. У всех больных регистрировались ЖЭС, в т.ч. потенциально опасные для жизни ЖЭС высоких градаций: парные ЖЭС и эпизоды неустойчивой ЖТ.

Анализ данных ХМ ЭКГ (за исключением среднесуточной ЧСС) проводился после их логарифмического преобразования из-за значительного индивидуального разброса абсолютных значений полученных величин. Использовалась формула: $\lg(n+1)$, где n — величина варьирующего признака.

На фоне лечения количество парных ЖЭС уменьшилось в ОГ с $0,719 \pm 0,5$ до $0,302 \pm 0,5$ ($\Delta = -57,6$ %; $p < 0,05$), в ГК — с $0,806 \pm 0,5$ до $0,574 \pm 0,5$ ($\Delta = -28,8$ %; $p < 0,05$); количество эпизодов неустойчивой ЖТ уменьшилось с $0,549 \pm 0,2$ до $0,236 \pm 0,2$ ($\Delta = -58,3$ %; $p < 0,05$) и с $0,527 \pm 0,2$ до $0,333 \pm 0,2$ ($\Delta = -36,8$ %; $p < 0,05$) соответственно; количество изолированных ЖЭС — с $2,465 \pm 0,7$ до $1,883 \pm 0,7$ ($\Delta = -23,6$ %; $p > 0,05$), и с $2,353 \pm 0,7$ до $2,191 \pm 0,6$ ($\Delta = -6,9$ %; $p > 0,05$), соответственно; частоты НЖЭС — с $2,262 \pm 0,5$ до $1,814 \pm 0,6$ ($\Delta = -26,4$ %; $p > 0,05$) и с $2,184 \pm 0,7$ до $1,961 \pm 0,5$ ($\Delta = -10,8$ %; $p > 0,05$), соответственно. Количество больных с пробежками НТ уменьшилось с 9 до 4 в ОГ и с 7 до 4 в ГК. Ни у одного больного, получавшего терапию триметазидином, не было зарегистрировано вновь появившихся парных ЖЭС или эпизодов ЖТ. По данным ХМ ЭКГ отмечено также уменьшение суточного количества эпизодов депрессии сегмента ST в ОГ с $3,5 \pm 0,1$ до $2,25 \pm 0,07$ ($\Delta = -55,5$ %; $p < 0,05$), в ГК с $3,8 \pm 0,18$ до $3,08 \pm 0,15$ ($\Delta = -23,3$ %; $p < 0,05$) и суммарной продолжительности эпизодов депрессии сегмента ST с $24,56 \pm 7,67$ до

$20,19 \pm 4,32$ мин ($\Delta = -17,8$ %; $p < 0,05$) и с $26,31 \pm 5,12$ до $23,24 \pm 4,08$ мин ($\Delta = -12,7$ %; $p < 0,05$), соответственно (таблица 3).

Улучшение клинического состояния больных на фоне лечения триметазидином в составе комплексной терапии сопровождалось улучшением морфофункциональных показателей миокарда более выраженным у больных I гр., получавших триметазидин. Через 16 нед. непрерывного лечения отмечено уменьшение КДР в ОГ с $6,42 \pm 0,5$ до $6,12 \pm 0,4$ см ($\Delta = -4,7$ %; $p < 0,05$), в ГК — с $6,16 \pm 0,5$ до $6,03 \pm 0,5$ см ($\Delta = -2,1$ %; $p < 0,05$); КСР — в ОГ с $5,26 \pm 0,6$ до $4,87 \pm 0,4$ см ($\Delta = -7,5$ %; $p < 0,05$) и в ГК с $5,03 \pm 0,5$ до $4,79 \pm 0,4$ см ($\Delta = -4,8$ %; $p < 0,05$), соответственно, что привело к достоверному приросту ФВ с $35,25 \pm 4,38$ до $40,08 \pm 5,9$ % ($p < 0,05$) и с $37,4 \pm 3,36$ % до $41,29 \pm 6,2$ %, соответственно ($p < 0,05$).

Результаты тредмил-теста дают подтверждение высокой антиангинальной и антиаритмической активности триметазидина МВ. Переносимость физических нагрузок на фоне лечения возросла в обеих гр., но более выражено в гр. больных, лечившихся триметазидином МВ: общее время работы у больных ОГ увеличилось с $266,5 \pm 25,6$ сек до $311,3 \pm 26,8$ сек ($\Delta = 16,8$ %; $p < 0,05$), у больных ГК — с $270,2 \pm 24,8$ до $292,4 \pm 27,1$ сек ($\Delta = 8,2$ %; $p < 0,05$); максимальная мощность достигнутой нагрузки — с $3,41 \pm 1,18$ до $3,83 \pm 1,21$ mets ($\Delta = 12,3$ %; $p < 0,05$) и с $3,61 \pm 1,37$ до $3,85 \pm 1,65$ mets ($\Delta = 6,7$ %; $p < 0,05$), соответственно.

Обсуждение

В последние годы все больше внимания уделяется препаратам, которые модулируют энергетический метаболизм в миокарде и обеспечивают защиту КМЦ от ишемического и реперфузионного повреждения. Об этом свидетельствуют клинические исследования, проводимые как за рубежом, так и в России [18,27—31]. В пользу этого свидетельствуют результаты, полученные в настоящем исследовании. Комбинированная терапия с добавлением триметазидина МВ оказывает более выраженное влияние

на клинику, морфофункциональные показатели и биоэлектрическую активность миокарда, чем стандартная комплексная терапия. В результате 16-недельного лечения в обеих гр. больных отмечалась отчетливая положительная динамика как в отношении показателей ремоделирования ЛЖ, так и функционального состояния больных ИБС, осложнившейся ХСН. При проведении сравнительного анализа динамики показателей ремоделирования до и после лечения в гр. больных, принимавших триметазидин МВ в составе комплексной терапии, отмечено достоверно более выраженное улучшение систолической функции ЛЖ, что подтверждено увеличением средних значений ФВ ЛЖ и $\% \Delta S$ по сравнению с исходными средними значениями, а также достоверной разницей этих показателей между гр. в конце лечения. Аналогичная динамика наблюдалась в изменениях КДР и КСР ЛЖ под влиянием фармакотерапии. Положительное влияние триметазидина МВ на контрактильную функцию миокарда у больных с тяжелой постинфарктной ХСН было продемонстрировано и в ряде других работ [23,25,26].

Все пациенты переносили терапию триметазидином МВ хорошо, побочных реакций зарегистрировано не было.

Из результатов приведенных выше и настоящего исследования следует, что триметазидин МВ (Предуктал® МВ) улучшает сократительную функцию миокарда. В связи с тем, что прямого влияния на гемодинамику и контрактильную функцию сердца триметазидин МВ не оказывает, можно предположить, что его эффективность обусловлена изменением морфофункционального состояния ишемизированных КМЦ, блокадой окисления свободных ЖК, уменьшением повреждения клеточной мембраны, образования свободных радикалов и внутриклеточного ацидоза [24,32—34].

Заключение

Таким образом, нормализация энергетического метаболизма в КМЦ является важным и перспективным подходом к лечению больных ИБС, осложнившейся развитием ХСН.

Добавление триметазидина МВ (Предуктала® МВ) к комплексной терапии ХСН у больных ИБС приводит к достоверному уменьшению у этих пациентов клинических проявлений заболевания и достоверному снижению у них ФК СН. Клиническое улучшение сочетается с положительной динамикой показателей, характеризующих морфофункциональное состояние и биоэлектрическую активность сердца.

Литература

1. Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности. Рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов; Общества специалистов по сердечной недостаточности 2007.
2. Ф. Т. Агеев, Г. П. Арутюнов, Ю. Н. Беленков и др. Хроническая сердечная недостаточность. Москва "Гэотар-Медиа" 2010; 331 с.
3. Ф. Т. Агеев, М. О. Даниелян, В. Ю. Мареев и др. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА-О-ХСН). Серд недостат 2004; 5(1): 4—7.
4. Ю. Н. Беленков Хроническая сердечная недостаточность в России — опыт 25 лет: где мы находимся и куда должны идти? Серд недостат 2003; 4,1(17): 9—11.
5. Sutton GC. Epidemiologic aspects of heart failure. Am Heart J 1990; 120: 1538—40.
6. М. О. Даниелян Прогноз и лечение хронической сердечной недостаточности (данные 20-летнего наблюдения). Автореф дис канд мед наук. Москва 2001.
7. Kannel WB, Sorlie P, McNamara PM. Prognosis after myocardial infarction. The Framingham Study. Am J Cardiol 1979; 44: 531—59.
8. В. И. Маколкин, Ю. И. Бузиашвили, К. К. Осадчий, Э. У. Асымбекова Сравнение эффективности реваскуляризации и медикаментозной терапии с применением триметазидина в восстановлении функции спящего миокарда. Кардиология 2001; 41(5): 18—26.
9. Essop M, Opie L. Metabolic therapy for heart failure. Eur Heart J 2004; 25:1765—8.
10. Kantor P, Lucien A, Kozak R, Lopaschuk G. 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. Circulat Res 2000; 86: 580—8.
11. Lee L, Horowitz J, Frenneaux M. Metabolic manipulation in ischaemic heart disease, a novel approach to treatment. Eur Heart J 2004; 25: 634—41.
12. С. В. Оковитый, А. В. Смирнов Антигипоксанта. Эксперим клин фармакол 2001; 64(3): 76—80.
13. Фармакотерапия хронических сердечно-сосудистых заболеваний: Руководство. Под ред академика РАМН Л. И. Ольбинской. Москва ОАО Изд-во "Медицина" 2006; 384 с.
14. Cargnoni A, Pasini E, Ceconi C, et al. Insight into cytoprotection with metabolic agents. Eur Heart J 1999; 1(Suppl.): 40—8.
15. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации (второй пересмотр) 2008.
16. Szwed H, Pachocki R, Domzal-Bochenska M, et al. Efficacite et tolerance de la trimetazidine, antiangoreux hemodynamique dans l'angor d'effort stable. TRIMPOL I une etude multicentrique. Presse Med 2000; 29: 533—8.
17. Szwed H, Sadowski Z, Pachocki R, et al. Efficacy and safety of trimetazidine in patients with stable angina under b-blocker therapy: TRIMPOL II — Multicenter study. Eur Heart J 1999; 20: 2516.
18. Ruzyllo W, Szwed H, Sadowski Z, et al. Efficacy of trimetazidine in patients with recurrent angina: a subgroup analysis of the TRIMPOL II study. Curr Med Res Opin 2004; 20: 1447—54.
19. Триметазидин в комбинированной терапии стенокардии напряжения (TACT) — Effect of Trimetazidine in patients with stable effort Angina in Combination with existing Therapy. Сердце 2002; 1: 204—6.
20. В. И. Маколкин, К. К. Осадчий Эффективность и переносимость триметазидина при лечении стабильной стенокардии напряжения в течении 8 недель (российское исследование ТРИУМФ). Кардиология 2003; 6: 18—22.

21. Р. Г. Оганов, М. Г. Глезер, А. Д. Деев Результаты Российского исследования ПАРАЛЛЕЛЬ: Программа по выявлению пациентов с неэффективной терапией beta-адреноблокаторами и сравнительной оценке эффективности добавления к терапии триметазидина МВ или изосорбида динитрата при стабильной стенокардии. Кардиология 2007; 3: 4—13.
22. А. И. Мартынов, Ю. А. Васюк, Е. Н. Юшук и др. Возможности цитопротектора триметазидина в комплексном лечении хронической сердечной недостаточности. Клин фармакол тер 2001; 10(4): 37—9.
23. С. Н. Терещенко, О. С. Акимова, И. В. Демидова и др. Цитопротектор триметазидин в комплексной терапии тяжелой постинфарктной хронической сердечной недостаточности. Кардиология 1999; 39(9): 48—52.
24. Belardmelli 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—71.
25. Brottier L, Barat JL, Combe C, et al. Therapeutic value of a cardioprotective agent in patients with severe ischemic cardiomyopathy. Eur Heart J 1990; 11: 207—12.
26. Chierchia SL. Trimetazidine and left ventricular ischaemic dysfunction: an overview of clinical evidence. Eur Heart J 2001; 3(Suppl. 0): O16—21.
27. Argaud L, Gomes L, Gateau-Roesch O, et al. Trimetazidine inhibits mitochondrial permeability transition pore opening and prevents lethal ischemia-reperfusion injury. J Mol Cell Cardiol 2005; 39: 983—99.
28. Bonello M, Sbragia P, Amabile N, et al. Protective effect of an acute oral loading dose of Trimetazidine on myocardial injury following percutaneous coronary intervention. Heart 2007; 93: 703—7.
29. Gupta R, Sawhney JPS, Narain VS. Treatment of Stable Angina Pectoris with Trimetazidine Modified Release in Indian Primary-Care Practice. Am J Cardiovasc Drugs 2005; 5(5): 325—9.
30. Tritto I, Ambrosio G. The Anti-Anginal Drug Trimetazidine Reduces Neutrophil-Mediated Cardiac Reperfusion Injury. J Cardiovasc Pharmacol 2005; 46: 89—98.
31. Ю. М. Лопатин, Е. П. Дронова Клинико-фармакоэкономические аспекты применения триметазидина модифицированного высвобождения у больных ишемической болезнью сердца, подвергнутых коронарному шунтированию. Кардиология 2009; 2: 15—21.
32. Marzilli M. Cardioprotective effects of trimetazidine: a review. Curr Med Res Opin 2003; 19(7): 661—72.
33. Rupp H, Zarain Herzberg A, Maisch B. The use of partial fatty acid oxidation inhibitors for metabolic therapy of angina pectoris and heart failure. Herz 2002; 27: 621—36.
34. Labrou A, Giannoglou G, Ziotas D, et al. Trimetazidine administration minimizes myocardial damage and improves left ventricular function after percutaneous coronary intervention. Am J Cardiovasc Drugs 2007; 7: 143—50.

Поступила 10/02—2010