

## **Изучение влияния сочетанного применения ингибитора АПФ — периндоприла и миокардиального цитопротектора — триметазидина на прогноз у больных, перенесших инфаркт миокарда**

**Богова О.Т.**

д.м.н., кафедра поликлинической терапии М/ф ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, г.Москва

**Чугаева И.И.**

д.м.н., профессор, кафедра поликлинической терапии М/ф ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, г. Москва

**Орлова Н.В.**

д.м.н., доцент, кафедра поликлинической терапии М/ф ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, г. Москва

**Сайно О.В.**

к.м.н., кафедра поликлинической терапии М/ф ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, г.Москва

**Пиструил И.Ш.**

аспирант, кафедра поликлинической терапии М/ф ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, г.Москва

По данным многоцентровых исследований, по изучению ингибиторов АПФ таких как SOLVD, SAVE, оказалось, что длительная терапия ингибиторов АПФ снижает не только смертность и частоту госпитализаций у больных сердечной недостаточностью (СН) и с низкой фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), но и риск острых ишемических осложнений. Указанные клинические наблюдения стали основой для более детального изучения перспектив применения ингибиторов АПФ у больных ишемической болезнью сердца (ИБС).

В исследовании TREND — впервые продемонстрирована возможность улучшения эндотелиальной функции у больных ИБС, у которых отсутствовали артериальная гипертензия (АГ) и СН.

Последние крупномасштабные международные клинические исследования по изучению ингибитора АПФ, периндоприла, такие как PROGRESS, EUROPA, PERFECT и PERTINENT, и PERSPECTIVE (дополнительные проекты исследования EUROPA), ADVANCE показали благоприятное воздействие данного препарата на состояние различных функций сосудистого эндотелия. Было показано, что длительное применение периндоприла у больных со стабильной ИБС привело к восстановлению нарушенного баланса А II/брадикинин (снижение А II и увеличение брадикинина) и снижению уровня ФНО  $\alpha$ , что рассматривается как признак уменьшения воспаления в сосудистой стенке.

В наших ранних исследованиях, также отмечены особенности формирования острофазового ответа у больных, получавших ингибиторы АПФ, с изменением скорости снижения СРБ и гаптоглобина, а также были выявлены взаимосвязи параметров, характеризующих ремоделирование сердца в течение года с острофазовым ответом, маркирующим воспаление в остром периоде заболевания, что определяет механизм прогностического влияния ингибиторов АПФ [23, 24].

На основании полученных результатов крупномасштабных проектов можно заключить, что благоприятное влияние периндоприла на течение ИБС (уменьшение смертности от сердечно-сосудистой заболеваемости) может быть связано с улучшением эндотелиальной функции, уменьшением воспаления в сосудистой стенке и в конечном итоге антиатеросклеротическими его эффектами.

В нашем исследовании мы изучали влияние ингибитора АПФ (периндоприла) в сочетании с миокардиальным цитопротектором (триметазидином) на постинфарктное ремоделирование у больных крупноочаговым инфарктом миокарда. Учитывая, что прием триметазидина не влияет на ритм сердца и уровень артериального давления, а также доказательные данные о его противоишемическом действии (снижение смертности и частоту развития осложнений), полученные в ходе крупного исследования EMIP-FR (European Myocardial Infarction Project — Free Radicals) [22], которое включало 19725 больных, госпитализированных в течение 24 часов после развития симптомов острого инфаркта миокарда, этот препарат можно применять в сочетании с препаратом, обладающим выраженным антиатеросклеротическим эффектом [21, 23, 24].

Максимальная продолжительность наблюдения составила 24 месяца, минимальная — 8 месяцев, средняя —  $16,3 \pm 8$  месяца. Обследованные больные не получали активной фибринолитической терапии. Всем пациентам назначались нитраты пролонгированного действия, аспирин и  $\beta$ -адреноблокаторы при отсутствии противопоказаний.

Рандомизацию осуществляли с помощью компьютерной программы, определявшей принадлежность пациента к одной из 2 групп по соответствию номера пациента в ограниченной электронной базе случайных чисел. Группы были достоверно сопоставимы между собой по основным клиническим характеристикам.

Первая группа, состоявшая из 32 пациентов, получила иАПФ — периндоприл в начальной дозе 2 мг/сут. со 2-5-х суток инфаркта миокарда, после стабилизации гемодинамики с последующим увеличением дозы до 4 мг в сутки при хорошей переносимости препарата.

Вторая группа, состоявшая из 32 пациентов, получала ингибитор АПФ — периндоприл в начальной дозе 2 мг/сут. со 2-5-х суток инфаркта миокарда, после стабилизации гемодинамики с последующим увеличением дозы до 4 мг в сутки в сочетании с миокардиальным цитопротектором — триметазидином в дозе 70 мг в сутки.

**Результаты и обсуждение:** Анализ клинических исходов у больных с острым инфарктом миокарда показал, что группа больных, получавших периндоприл в сочетании с триметазидином, имеет достоверно меньшее развитие СН к концу госпитального периода острого инфаркта миокарда (ОИМ) по сравнению с группой, получавших только периндоприл, что говорит о лучшем прогностическом влиянии сочетанного применения периндоприла и триметазидина в госпитальный период.

Через 6 месяцев после ИМ сердечная недостаточность в обеих группах развивается в равной степени.

Известно, что патологический процесс ремоделирования сердца стартует сразу после острой ишемии миокарда. Поэтому наиболее эффективное предупреждение развития ХСН должно наблюдаться при условии раннего применения ингибиторов АПФ в сочетании с цитопротекторами.

Из других показателей прогноза мы проанализировали количество госпитализаций, развития повторных ИМ, летальных исходов в течение 6 месяцев и выявили достоверно меньшее количество госпитализаций в группе больных, получавших периндоприл с триметазидином по сравнению с группой больных, получавших только периндоприл.

Улучшение прогноза у больных инфарктом миокарда, получавших периндоприл в сочетании с триметазидином может быть связано с влиянием этих препаратов, как на морфологию миокарда, так и на показатели сократимости. Полученные клинические данные в группе получавшей предуктал МВ могут быть связаны с противоишемическим действием этого препарата, что в свою очередь влияет на определяющий фактор исхода — ремоделирование миокарда.

При изучении систолической функции левого желудочка в обеих группах отмечается достоверное

**Таблица 1.** Значения ЭХОКГ параметров — ФВ ЛЖ, КДОИ ЛЖ, КСОИ ЛЖ на 14 суток ОИМ и через 6 месяцев

Исследуемая группа	ЭХОКГ параметры								
	КДОИ ЛЖ, мл <sup>2</sup> /м			КСОИ ЛЖ, мл <sup>2</sup> /м			ФВ ЛЖ, %		
	14 сут.	6 мес.	P	14 сут.	6 мес.	P	14 сут.	6 мес.	P
Периндоприл	82,6±3,3	76,1±2,6	>0,05	34,3±1,7	36,0±1,1	>0,05	52,0±0,8	58,4±1,2	<0,01
Периндоприл +Триметазидин	84,3±2,8	72,1±2,5*	<0,01	39,0±3,1	32,2±2,0*	>0,05	51,3±1,1	57,6±0,7	<0,01

**Примечание:** \* — достоверное отличие ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 2.** Значения ЭХОКГ параметров — ТМЖП ЛЖ, ТЗС ЛЖ, ИММ ЛЖ на 14 суток ОИМ и через 6 месяцев

Исследуемая группа	ЭХОКГ параметры								
	ТМЖП ЛЖ, см			ТЗС ЛЖ, см			ИММ ЛЖ, г/м		
	14 сут.	6 мес.	P	14 сут.	6 мес.	P	14 сут.	6 мес.	P
Периндоприл	1,09±0,04	0,96±0,03*	>0,05	0,96±0,03	0,92±0,03	>0,05	145,1±6,8	121,2±3,4*	<0,01
Периндоприл +Триметазидин	1,09±0,05	1,02±0,04	>0,05	1,01±0,03	0,94±0,03	>0,05	148,4±8,1	128,5±5,5	<0,05

**Примечание:** \* — достоверное отличие ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 3.** Значения ЭХОКГ параметров — ИС ЛЖ, МС ЛЖ, 2 Н/D на 14 суток ОИМ и через 6 месяцев

Исследуемая группа	ЭХОКГ параметры								
	ИС ЛЖ			МС ЛЖ, дин <sup>2</sup> /см			2 Н/D		
	14 сут.	6 мес.	P	14 сут.	6 мес.	P	14 сут.	6 мес.	P
Периндоприл	0,69±0,01	0,67±0,01*	>0,05	157,2±7,4	148,8±6,5	>0,05	0,37±0,01	0,33±0,01*	<0,05
Периндоприл +Триметазидин	0,72±0,02*	0,70±0,01	>0,05	168,6±6,95	145,4±8,2	<0,05	0,37±0,06	0,36±0,01	>0,05

**Примечание:** \* — достоверное отличие ( $p < 0,05$ ).

увеличение данного показателя через 6 месяцев ( $p < 0,05$ ). Между группами достоверных различий не выявлено.

Сравнительный анализ исследований свидетельствует, что важным фактором, определяющим ближайший прогноз, является величина фракции выброса (ФВ) в 1-е сутки ИМ [5, 7]. Риск развития СН связан с тяжестью дисфункции ЛЖ, то есть у больных с ФВ ЛЖ, составляющей менее 40% после перенесенного ИМ, вероятность развития СН более высока. В нашем исследовании отмечено достоверное увеличение ФВ через 6 месяцев в обеих группах (табл. 1).

Лечение инфаркта миокарда ингибитором АПФ в сочетании с цитопротектором показало положительное влияние на ФВ ЛЖ, что указывает на улучшение сократительной способности миокарда.

При изучении объёмов ЛЖ в исследуемых группах, нами выявлено достоверное ( $p < 0,05$ ) уменьшение индексированного конечного диастолического объёма левого желудочка (КДОИ ЛЖ) через 6 месяцев в группе, получавшей периндоприл в сочетании с триметазидином. Величина КДОИ ЛЖ на 14-е сутки и через 6 месяцев составила соответственно  $84,3 \pm 2,8$  и  $72,1 \pm 2,5$  мл/м<sup>2</sup> (-14,4%) (табл. 1). В то же время в другой группе, показатель КДОИ ЛЖ достоверно не изменялся (табл. 1).

Показатели индексированного конечного систолического объёма левого желудочка (КСОИ ЛЖ) в исследуемых группах на 14-е сутки и через 6 месяцев достоверно не отличались (табл. 1).

Известно, что ранние изменения объёмов ЛЖ имеют важное прогностическое значение для пациентов, перенесших ИМ. Дилатация полости является ранним ответом желудочков на повреждающие воздействия и имеет целью сохранение нормального ударного объёма за счёт увеличения конечного диастолического объёма расширенного желудочка. Относительно небольшое увеличение КСО и КДО ЛЖ после инфаркта миокарда в 4-5 раз увеличивает риск смерти (Hammermeister К.Е. и соавт.).

В небольших исследованиях по изучению влияния миокардиальных цитопротекторов на объёмы левого желудочка показано положительное влияние триметазидина на объёмы ЛЖ у больных с ХСН и на экспериментальных моделях [6, 10, 20]. Полученные нами данные говорят о благоприятном влиянии периндоприла в сочетании с триметазидином.

Многочисленные исследования [12, 17, 18, 19] показывают, что увеличение массы миокарда левого желудочка является более строгим предиктором сердечно-сосудистых осложнений и смертности, чем уровень АД и другие факторы риска, за исключением возраста. Эти данные согласуются с результатами, полученными другими исследователями [13-16], и поддерживают концепцию, согласно которой увеличение массы миокарда левого желудочка является «общим финальным путём» многих неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов.

При анализе динамики индекса массы миокарда левого желудочка (ИММ ЛЖ) в исследуемых группах нами выявлено достоверное снижение данного параметра через 6 месяцев ИМ в обеих группах ( $p < 0,05$ ) (табл. 2).

Таким образом, учитывая литературные данные о прогностическом значении индекса массы миокарда левого желудочка, на основании полученных нами результатов можно констатировать, что применение

ингибиторов АПФ и миокардиальных цитопротекторов оказывают благоприятное влияние на течение ИМ и постинфарктного периода, так как имеется достоверное понижение данного показателя к 6 месяцам в обеих группах.

Показатель толщины межжелудочковой перегородки левого желудочка (ТМЖП ЛЖ) в группе больных, получавшей периндоприл через 6 месяцев лечения достоверно уменьшается ( $p < 0,05$ ). Величина ТМЖП ЛЖ на 14-е сутки и через 6 месяцев составила соответственно  $1,09 \pm 0,4$  и  $0,96 \pm 0,3$  см. В группе больных, получавшей периндоприл в сочетании с триметазидином данный показатель достоверно не изменился (табл. 2).

При анализе динамики толщины задней стенки левого желудочка (ТЗС ЛЖ) в исследуемых группах мы не выявили достоверных изменений через 6 месяцев лечения (табл. 2).

Большинство исследователей называют одним из путей реализации благоприятного эффекта ингибиторов АПФ их тормозящее действие на процесс гипертрофии у пациентов с исходно увеличенной массой [9, 12]. Понятие гипертрофии ЛЖ подразумевает увеличение мышечной массы миокарда желудочка, а не только и не столько непосредственное утолщение его стенок, хотя часто эти процессы происходят параллельно (например, при гипертонии). В таких случаях положительное действие препаратов, в частности, ингибиторов АПФ на гипертрофию миокарда левого желудочка коррелирует со снижением толщины его стенок. Сложнее обстоит дело с больными с ХСН. У большинства наших больных была нормальная толщина стенок ЛЖ и полуторное увеличение по сравнению с нормой (83,6 г/м) индекса массы миокарда ЛЖ. В таких случаях оценка действия препаратов на гипертрофию ЛЖ и его ремоделирование становится более сложной. Так, способность ингибиторов АПФ уменьшать толщину стенок ЛЖ в данном случае выглядит не благом, а даже злом. В нашем исследовании ингибиторы АПФ в сочетании с миокардиальными цитопротекторами не влияли на толщину стенок ЛЖ, что говорит об успешном применении этих препаратов на ранних стадиях ИМ с целью предотвращения истончения поражённых и утолщения интактных участков миокарда.

Таким образом, мы выявили, что ингибитор АПФ — периндоприл в сочетании с миокардиальным цитопротектором — триметазидином, уменьшали гипертрофию ЛЖ, оказывали корректирующее действие на толщину стенок ЛЖ в зависимости от их исходного состояния, улучшали сократительную функцию ЛЖ в исследуемых группах через 6 месяцев лечения.

Наиболее точно характеризуют ремоделирование миокарда, такие ЭХОКГ — параметры, как конечный систолический миокардиальный стресс (МС ЛЖ), индекс сферичности (ИС ЛЖ) и индекс относительной толщины стенок в соотношении к объёму полости левого желудочка (2Н/Д) [9].

В нашем исследовании выявлена достоверная положительная динамика миокардиального стресса на фоне терапии периндоприла в сочетании с триметазидином, где отмечено достоверное снижение ( $p < 0,05$ ) данного показателя через 6 месяцев ИМ. Достоверное снижение МС ЛЖ в этой группе больных через 6 месяцев лечения свидетельствует о благоприятном сочетанном влиянии этих препарата на процессы ремоделирования (табл. 3).

Индекс 2H/D отражает степень соотношения дилатации полости ЛЖ и гипертрофии его стенок. В норме он составляет 0,30–0,45. Снижение этого показателя демонстрирует преобладание дилатации полости ЛЖ над толщиной его стенок [11]. В группе больных, получавшей периндоприл данный показатель через 6 месяцев достоверно уменьшился и имеет достоверно меньшее значение по сравнению с группой, получавшей периндоприл в сочетании с триметазидином ( $p < 0,05$ ) (табл. 3).

Увеличение ИС ЛЖ после инфаркта миокарда является независимым предиктором нарушения толерантности к физической нагрузке и нарастания симптомов сердечной недостаточности в первый год после ИМ (Lamas G.A. и соавторы) (табл. 3).

В целом, в нашем исследовании в обеих группах показатель ИС ЛЖ недостоверно уменьшался.

**Выводы:** Таким образом, в нашем исследовании на фоне лечения ингибиторами АПФ и миокардиальными цитопротекторами процесс ремоделирования носил адаптивный характер, что проявилось уменьшением объемов ЛЖ, сохранением гемодинамически более выгодной цилиндрической формы желудочка, поддержанием удовлетворительной способности ЛЖ и уменьшением миокардиального стресса ЛЖ. Роль противоишемической терапии в лечении больных, перенесших ИМ как с помощью стандартных, так и дополнительных средств, в частности метаболитических препаратов, имеет большее значение для улучшения прогноза больных.

#### Список используемых источников

1. Воронков И.М., Бойко А.П. «Предуктал: новый перспективный подход в терапии ИБС»//Украинский медицинский журнал, — 2001. — №3/23. — С 18-21.
2. Глезер Г.А., Шварц Г.Я. «Ингибиторы АПФ в лечении артериальной гипертонии и недостаточности кровообращения»//Кардиология. — 1993. — №3. — С. 105-110.
3. Гордеев И.Г., Бекчиу Е.А., Люсов В.А. «Оценка влияния миокардиальных цитопротекторов на процессы перекисного окисления липидов у больных стабильной стенокардией до и после хирургической реваскуляризации миокарда»//Рос. Кардиологический журнал — 2005. — №3. — С. 45-48.
4. Мареев В.Ю. «Способны ли ингибиторы АПФ эффективно контролировать активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при длительном лечении хронической сердечной недостаточности»//Кардиология. — 1999. — №2. — С. 27-33.
5. Олесин А.И., Мажара Ю.Т. «Диагностика начальных проявлений сердечной недостаточности и прогнозирование острой левожелудочковой недостаточности в остром периоде инфаркта миокарда с оценкой использования дифференцированной терапии для её профилактики.»//Неотложная диагностика и интенсивная терапия в кардиологии: сборник научных трудов. — Ленинград. — 1989. — С. 30-43.
6. Терещенко С.Н., Акимова О.С., Демидова И.В. и др. «Цитопротектор триметазидин в комплексной терапии тяжелой постинфарктной хронической сердечной недостаточности»//Кардиология — 1999. — №9. — С. 48-52.
7. Balogun M., Dunn F. «Systolic and diastolic function following regression of left ventricular hypertrophy in hypertension»//J. Hypertens 1991; 9: Suppl 5:21-26.
8. Brottier L., Bricaud H. et al. «Therapeutic value of a cardioprotective agent in patients with severe ischemic cardiomyopathy» Eur. Heart J. 1990; 11(3): p. 207-212.
9. De Simone G., Daniels S.R., Devereux R.B. et. al. «Left ventricular mass and body size in normotensive children and adults: assessment of allometric relations and the impact of overweight.»//Am. Coll. Cardiol 1992; 20: p.1251-6.
10. Fragasso G., Piatti P.M., Monti L. «Short- and long-term beneficial effects of trimetazidine in patients with diabetes and ischemic cardiomyopathy» Amer. Heart J. — 2003; Volume 146; 5: p. 1-8.
11. Hayashida W., van Eyll C., Rousseau M.F., Pouleur H., for the SOLVD Investigators. «Regional remodeling and nonuniform changes in diastolic function in patients with left ventricular dysfunction: modification by long-term enalapril treatment.»//J. Am. Coll. Cardiol. 1993; Nov 1; 22(5): p.1403-1410.
12. Levy D., Garrison R.J., Savage D.D. et. al. «Left ventricular mass and incidence of coronary heart disease in an elderly cohort: the Framingham Heart Study.»/Ann. Intern. Med. 1989; — p.101—107.
13. Pfeffer M. A., Braunwald E. «Ventricular remodeling after myocardial infarction.»/Circulation. — 1990. — Vol.81. — p.1161—1172.
14. Pfeffer M. A., Braunwald E., Moya L.A. et. al. «Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial (SAVE)»./N. Engl. J. Med. — 1992. — Vol.327. — p.669-677.
15. Pfeffer M.A., Pfeffer J.M., Lamas G.A. «Development and prevention of congestive heart failure following myocardial infarction.»/Circulation. — 1993. — №87(suppl. IV). — p.120-125.
16. Pfeffer M.A. «Left ventricular remodeling after acute myocardial infarction.»/Annu-Rev-Med. 1995; 46: — p.455-66.
17. Rautaharju P.M., La Croix A.Z., Savage D.D. et. al. «Electrocardiographic estimate of left ventricular mass versus radiographic cardiac size and the risk of cardiovascular disease mortality in epidemiologic follow-up study of the First National Health and Nutrition Examination and Survey.»/Am. J. Cardiol. 1988; 62: — p.59-66.
18. Reichek N., Devereux R.B. «Reliable estimation of peak left ventricular systolic pressure by M-mode echographic determined end-diastolic relative wall thickness: identification of severe valvular aortic stenosis in adult patients.»/Am. Heart J. 1982; 103: — p.202-9.
19. Reichek N., Helak J., Plappert T. et. al. «Anatomic validation of left ventricular mass estimates from clinical two-dimensional echocardiography: initial results.»/Circulation 1983; 67: — p.348-52.
20. Szwed H. et al. «The anti-ischemic effects and tolerability of trimetazidine in coronary diabetic patients. A substudy from TRIMPOL — 1»//Cardiovasc. Drugs ther. — 1999; — 13(3); — p.217-222.
21. Mazzilli M., Klein W.W. «Efficacy and tolerability of trimetazidine in stable angina: a meta-analysis of randomized, double-blind, controlled trials» Coronary Artery Dis 2003; 14: 171-179/
22. Chazov E.I., Iepakchin V.K., Zharova E.A. et.al. «Trimetazidine in angina combination Therapy — the TACT study: trimetazidine versus conventional treatment in patients with stable angina pectoris in a randomized, placebocontrolled, multicenter study» An. J. Ther. 2005; 12: 35-42.
23. The EMIP-FR Group Effect of 48h intravenous trimetazidine on short and long-term outcomes of patients with acute myocardial infarction, with and without thrombolytic therapy. A double-blind, placebo-controlled, randomized study. Eur Heart J. 2000; 21: 1537-1546.
24. Чукаева И.И., Богова О.Т., Прохорова Т.Ф. «Изучение роли воспаления при инфаркте миокарда и влияние на него ингибиторов АПФ» Первая Российская научно-практическая конференция «В грядущем столетии к новому качеству жизни больных ишемической болезнью сердца» М.; ноябрь 2000г стр. 24.
25. Чукаева И.И., Алешкин В.А., Богова О.Т. «Влияние ингибиторов АПФ и кардиопротектора — неотона на острофазовый ответ и постинфарктное ремоделирование» Российский кардиологический журнал М.; 1998 № 1 стр. 42-43.