

РОЛЬ ТРИМЕТАЗИДИНА МВ В ОПТИМИЗАЦИИ ТЕРАПИИ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА С ПОЗИЦИИ ВЛИЯНИЯ НА ДИСФУНКЦИЮ ЭНДОТЕЛИЯ И СИСТЕМНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ

Давыдов С. И., Титова В. В., Гордеева М. А., Тарасов А. А., Бабаева А. Р.

Цель. Изучить влияние терапии триметазидином МВ на клинические проявления заболевания, но и на маркеры дисфункции эндотелия и системного воспаления при ОКС.

Материал и методы. Исследование было открытым, сравнительным, рандомизированным в параллельных группах. В исследование было включено 60 пациентов с верифицированным диагнозом ОКС, среди которых было 34 мужчины и 26 женщин в возрасте от 40 до 84 лет. Пациенты были разделены методом "конвертов" на 2 группы в зависимости от проводимого лечения: с включением триметазида МВ (препарат Предуктал МВ) в дозе 35 мг 2 раза в сутки (основная группа) либо без включения этого препарата (контрольная группа). Инструментальное исследование включало в себя электрокардиографию, эхокардиографию, суточное мониторирование ЭКГ, рентгенографию органов грудной клетки.

Результаты. В основной группе через 3 месяца лечения произошло достоверное снижение частоты ангинозных приступов, их продолжительности и потребности в нитратах в неделю. Наблюдалась тенденция к уменьшению интенсивности ангинозных приступов, но различия были недостоверны, что, возможно, связано с относительно небольшой выборкой. При этом в основной группе под влиянием терапии с включением триметазида МВ длительность ангинозных приступов сократилась на 42%, частота приступов стенокардии в неделю снизилась на 58%, потребность в нитратах в неделю и интенсивность болей — на 66% и 36%, соответственно. В контрольной группе, не получавшей триметазидин МВ, наблюдалась значительно меньшая динамика клинических показателей: снижение частоты приступов на 21%, потребности в нитратах — на 20%, а продолжительности приступов и их интенсивности — всего на 6%.

Заключение. Применение триметазида МВ на фоне стандартной терапии ОКС позволяет улучшить результаты лечения в плане более значимого снижения проявлений ангинозного синдрома, а также стабилизации функции эндотелия, о чем свидетельствует достоверное снижения уровня фактора Виллеб-

ранда и более выраженное по сравнению с контрольной группой уменьшение уровня эндотелина.

Ключевые слова. Дисфункция эндотелия, системное воспаление, ИБС, стенокардия, ангинозный приступ, триметазидин МВ (Предуктал МВ).

Российский кардиологический журнал 2013, 6 (104): 54-61

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия.

Давыдов С. И.* — доцент кафедры факультетской терапии, Титова В. В. — врач-кардиолог кардиологического отделения ГУЗ "Клиническая больница скорой медицинской помощи" № 7, Гордеева М. А. — врач-кардиолог ГБУЗ "Волгоградский областной кардиологический центр", Тарасов А. А. — ассистент кафедры факультетской терапии, Бабаева А. Р. — зав. кафедрой факультетской терапии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): cardiolog@avtlg.ru

ИБС — ишемическая болезнь сердца, НС — нестабильная стенокардия, ИМ — инфаркт миокарда, ОКС — острый коронарный синдром, ИЛ — интерлейкин, ФНО — фактор некроза опухоли, АТФ — аденозинтрифосфат, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЛЖ — левый желудочек, МВ-КФК — МВ фракции креатинфосфокиназы, ЭКГ — электрокардиография, АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, ИФА — иммуноферментный анализ.

Рукопись получена 15.11.2013

Принята к публикации 21.11.2013

TRIMETAZIDINE MB ROLE IN THE OPTIMISATION OF THE ACUTE CORONARY SYNDROME TREATMENT: EFFECTS ON ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND SYSTEMIC INFLAMMATION

Davydov S. I., Titova V. V., Gordееva M. A., Tarasov A. A., Babaeva A. R.

Aim. To study the effects of trimetazidine MB therapy on the clinical manifestations and markers of endothelial dysfunction and systemic inflammation in patients with acute coronary syndrome (ACS).

Material and methods. This open, comparative, randomised parallel-group study included 60 patients with a verified ACS diagnosis (34 men and 26 women, aged 40–84 years). All participants were randomised into two treatment groups: the main group receiving trimetazidine MB (Preductal MB) 35 mg twice a day, and the control group receiving standard therapy but not trimetazidine MB. The examination included electrocardiography (ECG), echocardiography, 24-hour ECG monitoring, and chest X-ray.

Results. After 3 months of the treatment, the main group demonstrated a significant reduction in the incidence and duration of anginal attacks (–58% and –42%, respectively), as well as in the weekly nitrate intake (–66%). There was a non-significant (possibly, due a relatively small sample size) tendency towards a reduction in the severity of anginal attacks (–36%). The control group demonstrated

a less prominent dynamics of clinical parameters: the incidence of anginal attacks decreased by 21%, the weekly nitrate intake by 20%, and the duration and severity of anginal attacks only by 6%.

Conclusion. The combination of trimetazidine MB with the standard ACS therapy improves the treatment effectiveness, in terms of the anginal syndrome manifestations and endothelial function stabilisation, as suggested by a significant reduction in von Willebrand factor and endothelin levels, compared to the control group.

Russ J Cardiol 2013, 6 (104): 54-61

Key words: endothelial dysfunction, systemic inflammation, coronary heart disease, angina, anginal attack, trimetazidine MB (Preductal MB).

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является самой распространенной причиной смерти населения экономически развитых стран. В России в структуре общей смертности на долю ИБС приходится около 30% смертей, а причиной смерти от сердечно-сосудистых заболеваний приблизительно в 55% случаев является ИБС [1–3]. Несмо-

тря на масштабные медицинские и социальные проекты по предупреждению сердечно-сосудистых заболеваний в последнее время отмечается неуклонный рост ИБС в разных популяциях [4–6]. Наиболее опасным является период обострения ишемической болезни сердца, который обозначается термином "острый коронарный синдром"

(ОКС) и включает в себя нестабильную стенокардию (НС) и инфаркт миокарда (ИМ).

Многочисленными исследованиями установлено, что дисфункция эндотелия и системное воспаление играют важную роль не только в развитии и прогрессировании атеросклероза и ИБС, но и в манифестации ОКС [7, 8]. Повреждение эндотелия и воспаление — два неразделимых процесса.

Как следует из современных данных, при ОКС происходит гиперпродукция провоспалительных цитокинов: интерлейкина 1 (ИЛ) — 1, интерлейкина 6 (ИЛ-6), фактора некроза опухолей-альфа (ФНО-а) и других медиаторов воспаления [9, 10]. Патогенетическая роль ключевых цитокинов, синтезируемых моноцитами/макрофагами, прежде всего, ИЛ-1 и ФНО-а, состоит в том, что они индуцируют образование эндотелиальными клетками молекул адгезии и тем самым приводят к снижению антиадгезивных и антикоагулянтных свойств эндотелия. ИЛ-6 — цитотоксический фактор дифференцировки Т-лимфоцитов, стимулирует синтез и секрецию основных белков острой фазы воспаления [10, 11].

В настоящее время продолжается поиск лекарственных средств, направленных на подавление активности провоспалительных цитокинов и нормализации функции эндотелия с целью предупреждения тромбообразования при ОКС [12, 13]. Развитие ишемии миокарда резко меняет метаболизм кардиомиоцитов при ОКС. Снижение оксигенации вызывает угнетение аэробного синтеза АТФ, формируется гипоксический тип метаболизма [14]. Возможности воздействовать на течение ИБС с помощью средств, улучшающих энергетический метаболизм миокарда, изучались давно, однако реально ситуация изменилась после создания и внедрения в лечебную практику триметазидина МВ.

Механизм действия триметазидина МВ связан с подавлением окисления жирных кислот и усилением окисления пирувата в условиях ишемии, что помогает сохранить в кардиомиоцитах необходимый уровень АТФ, снизить внутриклеточный ацидоз и избыточное накопление ионов кальция. Как известно, “оглушенный”, вследствие острой ишемии, миокард наиболее чувствителен к метаболической терапии, в то время как сохранение жизнеспособных кардиомиоцитов после перенесенного ОКС способствует восстановлению как систолической, так и диастолической функции сердца.

Установлено, что триметазидин МВ существенно снижает продукцию малонового диальдегида и диеновых конъюгатов. Кроме того, он уменьшает дефицит внутриклеточного глутатиона (естественный внутриклеточный “захватчик” свободных радикалов) и увеличивает соотношение восстановленный/окисленный глутатион. Эти данные свидетельствуют о том, что под влиянием триметазидина МВ выра-

женность оксидативного стресса существенно снижается. Наряду с этим триметазидин МВ препятствует активации нейтрофилов, что важно в плане подавления воспалительной реакции [15].

В настоящее время накоплено достаточно убедительных клинических доказательств антиишемического действия триметазидина МВ, а также его положительного влияния на сократительную способность миокарда у пациентов с хроническими формами ИБС. Результаты этих исследований легли в основу клинических рекомендаций по применению триметазидина МВ, регламентирующих его использование для лечения стабильной стенокардии напряжения и ХСН.

Метаболические эффекты триметазидина МВ были исследованы при различных патологических процессах. При этом было установлено, что триметазидин МВ может рассматриваться не только как миокардиальный цитопротектор, но и как агент, оказывающий стабилизирующее воздействие на сосудистый эндотелий.

В частности, было показано, что триметазидин МВ тормозит ремоделирование левого желудочка путем уменьшения оксидативного стресса, апоптоза и воспаления — процессов, играющих важную роль в дисфункции эндотелия у курильщиков.

Новая фармакологическая мишень в лечении ХСН — это ингибирование окисления свободных жирных кислот с помощью триметазидина МВ. По данным мета-анализов, проведенных в последние годы, установлено, что положительные клинические эффекты триметазидина МВ в плане предупреждения ремоделирования ЛЖ, снижения смертности, частоты сердечно-сосудистых осложнений и госпитализаций у пациентов с ХСН, во многом обусловлены переключением образования АТФ с окисления жирных кислот на окисление глюкозы.

Важные доказательства положительного влияния триметазидина МВ на функцию эндотелия были получены в результате экспериментальных исследований при моделировании острой ишемии миокарда у животных. Работами Barsotti A., Napoli P., Ruixing показано, что триметазидин МВ не только тормозит повреждение и апоптоз кардиомиоцитов, но и влияет на экспрессию эндотелиальной синтазы оксида азота. Эти данные рассматриваются как свидетельство прямого влияния триметазидина МВ на функцию эндотелия. Ряд клинических исследований продемонстрировавшие протективные эффекты триметазидина МВ в плане уменьшения повреждения миокарда у больных ОКС вследствие ишемии и реперфузии. Было установлено, что триметазидин МВ ингибирует клеточно-опосредованное воспаление и способен минимизировать повреждение миокарда после реперфузии и ЧКВ. Более того, доказано, что предварительное лечение триметазидином МВ способствовало уменьшению воспалительной реакции, обусловленной интракоронарным вмешательством.

Приведенные данные расширяют наши представления о фармакологических эффектах триметазидина МВ и дают основание предполагать, что этот препарат способен влиять на эндотелиоциты, от функции которых зависит состояние коронарного кровотока. Этот аспект представляется нам наиболее значимым, поскольку в имеющихся публикациях он недостаточно полно освещен, прежде всего, с позиции влияния триметазидина МВ на маркеры дисфункции эндотелия и цитокиновый статус.

В то же время особый интерес с клинических позиций вызывает вопрос о возможности применения триметазидина МВ для лечения обострений ИБС. Как известно, этот препарат рекомендован для лечения стабильной стенокардии напряжения и хронической сердечной недостаточности. Имеются отдельные данные о результатах применения триметазидина МВ при ОКС. Так, было показано, что 48-часовое внутривенное введение триметазидина МВ пациентам с острым инфарктом миокарда с и без тромболитической терапии не привело к снижению смертности от инфаркта миокарда. Вместе с тем, использованный в указанном исследовании режим введения рассчитан на краткосрочное воздействие и не позволяет сделать однозначного заключения об отсутствии клинического эффекта триметазидина МВ при ОКС при другом режиме введения.

Кроме того, остается неизученным такой аспект механизма действия триметазидина МВ, как его влияние на функцию эндотелия. Учитывая ведущую роль дисфункции эндотелия и воспаления в механизме развития коронаротромбоза, мы поставили перед собой цель изучить влияние терапии триметазидином МВ не только на клинические проявления заболевания, но и на маркеры дисфункции эндотелия и системного воспаления при ОКС.

Материал и методы

Исследование было открытым, сравнительным, рандомизированным в параллельных группах. Критерии включения: верифицированный диагноз ОКС, наличие информированного согласия. Диагноз нестабильной стенокардии выставлялся при наличии ангинозного приступа, при отсутствии диагностически значимого повышения уровня сердечного тропонина I (СТр.1) и/или МВ фракции креатинфосфокиназы (МВ-КФК), стойкого подъема или депрессии сегмента ST при регистрации электрокардиограммы (ЭКГ) и зон локальной гипокинезии или акинезии стенки левого желудочка при выполнении эхокардиографического исследования (ЭхоКГ). В случае болевого синдрома в грудной клетке, сопровождавшегося повышением уровня СТр.1 и/или МВ-КФК, подъемом сегмента ST на ЭКГ, диагностировался острый инфаркт миокарда с подъемом ST (ОИМ ПССТ), если на ЭКГ регистрировалась депрессия сегмента ST, инверсия,

сглаженность зубцов T, диагностировался острый инфаркт миокарда без подъема ST (ОИМ БПССТ). Диагноз ОКС был выставлен на основании национальных клинических рекомендаций “Лечение острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ” и “Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ” [5, 6]. Критерии исключения: онкологическая патология, острые воспалительные заболевания, печеночная недостаточность, почечная недостаточность, хронические воспалительные заболевания в стадии обострения, заболевания крови, болезнь Паркинсона, проведение реваскуляризации миокарда, непереносимость триметазидина МВ. Назначение препарата проводили рандомизированно. В исследование было включено 60 пациентов с верифицированным диагнозом ОКС, среди которых было 34 мужчины и 26 женщин в возрасте от 40 до 84 лет. Всем больным проводилась стандартная терапия ОКС (антиагреганты, антикоагулянты, бета-блокаторы, нитраты, ингибиторы АПФ, статины, тромболитики по показаниям).

Пациенты были разделены методом “конвертов” на 2 группы в зависимости от проводимого лечения: с включением триметазидина МВ (препарат Предуктал МВ) в дозе 35 мг 2 раза в сутки (основная группа) либо без включения этого препарата (контрольная группа).

Инструментальное исследование включало в себя электрокардиографию (аппарат KENZ-ECG 107 производство Японии), эхокардиографию (аппарат My LabSeven esaote с доплеровским датчиком, позволяющим работать в M и B режимах), суточное мониторирование ЭКГ, рентгенографию органов грудной клетки.

Наряду с этим у всех пациентов определяли уровень эндотелина 1 и фактора Виллебранда в крови с помощью стандартных тест-систем для иммуноферментного анализа производства “БиоХимМак”, Москва. Показатели оценивали на 1–3 сутки поступления и через 3 месяца от начала лечения. Всем больным ОКС проводили исследование уровня цитокинов ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6 в крови. Цитокиновый статус у больных с ОКС оценивали только в течении стационарного лечения, т.к. нас интересовал краткосрочный эффект триметазидина МВ в плане его влияния на течение воспалительного процесса и улучшения прогноза у этой категории пациентов. Количественное определение ФНО- α и ИЛ-1, ИЛ-6 в сыворотке крови обследуемых лиц проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью наборов реагентов ЗАО “Вектор-Бест” (г. Новосибирск). Для регистрации оптической плотности образцов по результатам ИФА использовали анализатор иммуноферментный автоматический Infinite F50 (Австрия).

Проведенный нами предварительный анализ распределения вариант в исследованной выборке методом построения гистограммы эмпирического распре-

Таблица 1

Характеристика больных основной и контрольной групп

Признаки	Основная группа		Контрольная группа	
	Количество	%	Количество	%
Мужчины	15	50	19	63
Женщины	15	50	11	37
Нестабильная Стенокардия	16	53	15	50
ОИМ БПСТ	8	27	7	23
ОИМ ПСТ	6	20	8	27
Артериальная гипертензия -АГ	19	63,3	17	56,7
Сахарный диабет 2 типа	7	23	8	26,6
АГ+СД 2 типа	4	13,3	4	13,3
ИМТ \geq 25 кг/м ²	9	30	11	36,7
Объем талии				
\geq 94 см у мужчин	4	13,3	6	20
\geq 80 см у женщин	5	16,7	5	16,7
Курение	12	40	11	36,7
Дислиппротеидемия	30	100	30	100
Фактор Виллебранда (Ед/мл)	30	100	30	100
Эндотелин 1 (фмоль/л)	30	100	30	100
ФНО-а (пг/мл)	30	100	30	100
ИЛ-1 (пг/мл)	30	100	30	100
ИЛ-6 (пг/мл)	30	100	30	100

Таблица 2

Клинико-лабораторные признаки основной и контрольной групп

Признаки	Основная группа		Контрольная группа	
	Количество	%	Количество	%
Ангинозная боль	30	100	30	100
Одышка	11	36,7	10	33,3
Повышение МВ-КФК $>$ 2 Раз $>$ ВГН	11	36,7	11	36,7
Повышение СТр I $>$ 99-го перцентиля	14	46,7	15	50
Зоны Гипокинеза	14	46,7	15	50

Примечания: коэффициент Стьюдента (t) при сравнении основной и контрольной групп в начале исследования по всем приведенным признакам оказался <2 , $p>0,05$ (отличия недостоверны).

Сокращения: ВГН — верхняя граница нормы, СТр — сердечный тропонин.

деления показал, что распределение носило нормальный характер, оно приближалось к кривой Гаусса, что регламентирует применение параметрических методов статистического анализа. В связи с этим мы использовали методы вариационной статистики с вычислением среднеарифметической величины анализируемого показателя (M), среднеквадратичного отклонения (σ), средней ошибки (m).

Для оценки достоверности отличий сравниваемых величин мы использовали t-критерий Стьюдента с анализом критического уровня достоверности нулевой статистической гипотезы (p).

Результаты и обсуждение

Как следует из данных таблицы 1, пациенты сравниваемых групп существенно не различались по своим возрастным, гендерным, клиническим и параклиническим характеристикам.

Коэффициент Стьюдента (t) при сравнении основной и контрольной групп в начале исследования по всем приведенным признакам оказался <2 , $p>0,05$ (отличия недостоверны).

Группы триметазида МВ и контроля были также сопоставимы по формам ОКС, наличию ассоциированных клинических состояний, характеру фоновой терапии (табл. 2, табл. 3).

В связи с этим можно сделать заключение, что вклад различных эндогенных и экзогенных факторов риска в развитие эндотелиальной дисфункции у пациентов ОКС в сравниваемых группах был равнозначным. Кроме того, группы триметазида МВ и контроля были вполне сопоставимы по характеру фоновой фармакотерапии.

Сравнение клинических проявлений заболевания у пациентов с ОКС до и после 3-месячного лечения в основной и контрольной группах показало, что

Таблица 3

Медикаментозная терапия больных основной и контрольной групп

Группы препаратов	Основная группа		Контрольная группа	
	Количество	%	Количество	%
Антиагреганты	30	100	30	100
Антикоагулянты	30	100	30	100
Тромболитики	3	50*	4	50*
β-адреноблокаторы	30	100	30	100
Антагонисты кальция	24	80	26	86,7
Нитраты	30	100	30	100
Статины	30	100	30	100
Диуретики	6	20	5	16,7
Триметазидин МВ	30	100	0	0

Примечание: * — от количества больных с ОИМ ПССТ.

Таблица 4

Клинические данные основной и контрольной групп до и после 3 месяцев лечения (M±m)

Показатели	Основная группа			Контрольная группа		
	До лечения	После лечения	Δ	До лечения	После лечения	Δ
Количество ангинозных приступов в неделю	8,90 ± 3,82	3,73 ± 2,84*	5,17	9,5 ± 3,71	7,47 ± 2,85**	2,03
Интенсивность ангинозных приступов (балл)	6,67 ± 1,72	4,27 ± 3,24	2,4	6,4 ± 1,52	6,03 ± 1,33	0,37
Потребность в нитратах в неделю (таб)	10,63 ± 4,57	3,60 ± 3,31*	7,03	9,93 ± 4,86	7,9 ± 3,71**	2,03
Продолжительность ангинозного приступа (мин)	7,77 ± 3,56	4,53 ± 3,24*	3,24	7,57 ± 3,40	7,13 ± 2,59**	0,44

Примечание: * — p < 0,05 — достоверность отличий внутри группы, ** — p < 0,05 — достоверность отличий между группами после лечения.

в обеих группах уменьшились показатели выраженности ангинозного синдрома, однако степень положительной динамики была неодинаковой.

Как следует из представленных в таблице данных, в основной группе через 3 месяца лечения произошло достоверное снижение частоты ангинозных приступов, их продолжительности и потребности в нитратах в неделю. Наблюдалась тенденция к уменьшению интенсивности ангинозных приступов, но различия были недостоверны, что, возможно, связано с относительно небольшой выборкой. При этом в основной группе под влиянием терапии с включением триметазида МВ длительность ангинозных приступов сократилась на 42%, частота приступов стенокардии в неделю снизилась на 58%, потребность в нитратах в неделю и интенсивность болей — на 66% и 36%, соответственно. В контрольной группе, не получавшей триметазидин МВ, наблюдалась значительно меньшая динамика клинических показателей: снижение частоты приступов на 21%, потребности в нитратах — на 20%, а продолжительности приступов и их интенсивности — всего на 6%. Следует подчеркнуть, что указанные положительные изменения клинических признаков в группе контроля оказались статистически недостоверными. Более того, такие показатели, как частота ангинозных приступов и их продолжительность после лечения в группе контроля оказались выше, чем в группе триметазида МВ (табл. 4).

При анализе исследованных лабораторных показателей нами было установлено следующее (табл. 5). Исходный уровень фактора Виллебранда и эндотелина 1 в сравниваемых группах существенно не различался.

Как следует из приведенных в таблице 5 данных, динамика фактора Виллебранда и эндотелина в основной группе до лечения и после курса терапии с включением триметазида МВ оказалась более выраженной, чем в группе контроля. Под влиянием терапии в группе пациентов, принимавших триметазидин МВ, отмечено достоверное снижение уровня фактора Виллебранда через 3 месяца на 41%, а уровня эндотелина на 61% от исходного уровня, но разница по уровню снижения эндотелина оказалась недостоверной в связи с высоким значением среднеквадратического отклонения и ошибки средней величины. Кроме того следует подчеркнуть, что разница между исходным и конечным уровнем фактора Виллебранда и эндотелина (Δ) в группе триметазида МВ оказалась выше, чем в группе контроля.

В контрольной группе также имело место снижение уровня фактора Виллебранда и эндотелина 1, но эта динамика была недостоверной. При сопоставлении содержания указанных медиаторов после проведенного лечения в основной и контрольной группах было установлено следующее. Показатели конечного уровня эндотелина 1 и фактора Виллебранда после лечения с включением триметазида МВ ока-

Таблица 5

Содержание фактора Виллебранда и эндотелина 1 в крови больных ОКС до и после лечения в зависимости от терапии триметазидином МВ

Показатели	Основная группа			Контрольная группа		
	До лечения	После лечения	Δ	До лечения	После лечения	Δ
Фактор Виллебранда (Ед/мл)	1,25 ± 0,16 *	0,74 ± 0,10* **	0,51	1,22 ± 0,15	1,13 ± 0,13**	0,09
Эндотелин 1 (фмоль/л)	2,09 ± 0,28	1,28 ± 0,35	0,81	2,03 ± 0,59	1,77 ± 0,46	0,26

Примечание: * — $t > 2$, $p < 0,05$ — достоверные отличия внутри группы, ** — $t > 2$, $p < 0,05$ — достоверные отличия между группами.

Таблица 6

Динамика провоспалительных цитокинов у больных нестабильной стенокардией (M±m)

Цитокин (пг/мл)	ФНО-α (пг/мл)		ИЛ-1 (пг/мл)		ИЛ-6 (пг/мл)	
	Предуктал МВ	Контроль	Предуктал МВ	Контроль	Предуктал МВ	Контроль
Сроки						
При поступлении	21,81 ± 3,7	22,73 ± 3,78	31,5 ± 3,68	33,80 ± 3,97	18,52 ± 5,66	16,83 ± 5,68
При выписке	12,47 ± 2,12*	14,37 ± 2,71	14,25 ± 3,36*	18,47 ± 3,36*	12,83 ± 4,84	13,03 ± 3,52
Δ	9,34	8,36	17,25	15,33	5,69	3,8

Примечание: * — достоверность различий внутри групп ($p < 0,05$).

зались ниже, чем в контрольной группе на 28% и 35% соответственно, причем, статистически значимым различие оказалось только по уровню фактора Виллебранда ($p < 0,05$).

При анализе цитокинового статуса у больных с ОКС, мы установили, что при первом исследовании на момент поступления в стационар имело место повышение уровней ФНО-α, ИЛ-1, ИЛ-6 в крови, причем, увеличение содержания указанных цитокинов наблюдалось при различных клинических вариантах ОКС, но более выраженное при ОИМ ПССТ. Следует подчеркнуть, что при ОИМ наиболее значимо нарастал уровень ИЛ-1, ИЛ-6, в меньшей степени — уровень ФНО-α. Достоверных различий между группами основной и контрольной по исходному уровню исследованных цитокинов нами обнаружено не было ($p > 0,05$).

Динамика показателей цитокинового статуса у пациентов с различными формами ОКС представлена в таблицах 6–8.

Как следует из результатов, приведенных в таблице 6, в группе больных НС, принимавших триметазидин МВ, уровень ФНО-α снизился на 42,8%, ИЛ-1 на 54,8%, ИЛ-6 на 30,7% от исходного уровня. В группе контроля эти показатели снизились на 36,8%, 45,4%, 22,6% соответственно. При этом в группе предуктала достоверная динамика отмечена по двум показателям: уровню ИЛ-1 и ФНО-α, тогда как в группе контроля — только по уровню ИЛ-1. Следует отметить, что достоверных отличий по уровню ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО-α между указанными группами после проведенного лечения нами не обнаружено. Вместе с тем, разница между исходным и конечным значением (Δ) по всем трем цитокинам в основной группе была выше, чем в контрольной.

У больных ОИМ ПССТ через 3 недели терапии триметазидином МВ уровень ФНО-α снизился на 76,4%, ИЛ-1 на 84,4%, ИЛ-6 на 70,7%, в группах контроля — на 72,1%, 81,7%, 64%, соответственно (табл. 7). Следует отметить, что динамика уровня цитокинов в обеих группах оказалась достоверной, но у пациентов, получавших триметазидин МВ, имело место более существенное снижение ИЛ-1 к моменту выписки: этот показатель оказался достоверно ниже в основной группе по сравнению с группой контроля (** $p < 0,05$). У всех пациентов с ОИМ ПССТ внутри группы отмечена положительная динамика в снижении уровня исследованных цитокинов на фоне проводимой терапии. Наиболее ярко эта тенденция прослеживалась по показателю ИЛ-1 (Δ 75). При этом, более выраженное снижение уровня цитокина имело место в основной группе.

У больных ОИМ БПССТ на комбинированной терапии с включением триметазида МВ уровень ФНО-α снизился на 65%, ИЛ-1 на 76,2%, ИЛ-6 на 59,6%, в группах контроля наблюдалась сходная динамика: на 62,5%, 72,1%, 58,9%, соответственно. Следует отметить, что как в основной, так и в контрольной группе имело место достоверное снижение концентрации ФНО-α, ИЛ-1 и ИЛ-6 после лечения. При этом различия по динамике уровня цитокинов между основной и контрольной группой оказались статистически незначимыми, значения Δ были сопоставимы, хотя по уровню ИЛ-1 снижение было более выраженным в группе триметазида МВ (табл. 8).

Как следует из полученных нами результатов, ОКС характеризуется существенным нарастанием содержания провоспалительных цитокинов

Таблица 7

Динамика провоспалительных цитокинов у больных ОИМ ПССТ (M±m)

Цитокин (пг/мл)	ФНО-а (пг/мл)		ИЛ-1 (пг/мл)		ИЛ-6 (пг/мл)	
	Предуктал МВ	Контроль	Предуктал МВ	Контроль	Предуктал МВ	Контроль
Сроки						
При поступлении	52,33 ± 5,47	52,56 ± 8,81	88,83 ± 8,94	88,88 ± 9,73	80,33 ± 6,0	73,88 ± 8,81
При выписке	12,33 ± 3,31*	14,63 ± 3,72*	13,83 ± 5,57**,**	36,25 ± 6,2*	24,37 ± 5,31	26,58 ± 5,9*
Δ	40	37,93	75	52,63	55,96	47,3

Примечание: * — достоверность различий внутри групп (p<0,05), ** — достоверность различий между группой триметазидина МВ и контрольной группой (p<0,05).

Таблица 8

Динамика провоспалительных цитокинов у больных ОИМ БПССТ (M±m)

Цитокин (пг/мл)	ФНО-а (пг/мл)		ИЛ-1 (пг/мл)		ИЛ-6 (пг/мл)	
	Предуктал МВ	Контроль	Предуктал МВ	Контроль	Предуктал МВ	Контроль
Сроки						
При поступлении	32,5 ± 3,56	32,57 ± 7,57	56,75 ± 6,76	54,57 ± 8,22	36,50 ± 6,57	37,57 ± 7,37
При выписке	11,38 ± 2,11*	12,21 ± 3,61*	13,53 ± 3,75*	15,20 ± 3,74*	14,75 ± 4,55*	15,43 ± 3,32*
Δ	21,12	20,36	43,22	39,37	21,75	22,14

Примечание: * — достоверность различий внутри групп (p<0,05).

в крови. Хотя эта закономерность имеет место при разных вариантах ОКС, степень обнаруженных сдвигов зависит от тяжести ишемического поражения миокарда — наиболее высокая цитокинемия зарегистрирована при ИМСПСТ. Вместе с тем нарастание уровня ФНО-а, ИЛ-1 и ИЛ-6 при НС в отсутствие доказанного повреждения миокарда может рассматриваться как проявление системного воспаления, играющего важную роль в дестабилизации атеросклеротической бляшки. Не исключается и участие цитокинового каскада в реализации локального воспалительного процесса в зоне атеросклеротической бляшки. Как известно, исследованные медиаторы наряду с их флогогенной активностью обладают целым рядом биологических эффектов и оказывают регулирующее влияние на функцию эндотелия, прежде всего, на прокоагулянтную активность. В частности, ИЛ-1 способствует дестабилизации атеромы за счет повышения прокоагулянтной активности эндотелия. ИЛ-6 как системный медиатор иммунного ответа на воспаление служит индуктором синтеза ряда белков острой фазы, в том числе С-реактивного белка и С3-компонента комплемента, что подтверждает регуляторную функцию этого медиатора [9]. В исследовании на 15 тыс. добровольцах в рамках программы Physicians Heat Study повышенный уровень ИЛ-6 сопровождался более частым развитием ИМ. ФНО-а рассматривается как ключевой цитокин, регулирующий продукцию ИЛ-1 и других провоспалительных агентов. По мнению ряда авторов, он может быть предиктором неблагоприятного исхода у больных с ОКС [4].

Приведенные литературные данные и собственные результаты свидетельствуют о чрезвычайной важности воздействия на процесс системного воспаления при ОКС. В экспериментальных условиях и в клинической практике установлена способность триметазидина МВ медленного высвобождения при ишемии и реперфузии миокарда снижать активность воспалительного процесса, уменьшать образование свободных радикалов и интенсивность перекисного окисления липидов, способствуя тем самым ограничению зоны некроза [4]. Как следует из полученных нами данных, триметазидин МВ способствовал более существенному снижению уровня провоспалительных цитокинов при различных формах ОКС: под воздействием триметазидина МВ произошло более значимое снижение уровня провоспалительных цитокинов, чем в группах контроля.

В результате проведенного нами исследования получены новые сведения о фармакологических эффектах триметазидина МВ, заключающихся в его воздействии на процессы воспаления и дисфункции эндотелия. Наши результаты согласуются с опубликованными ранее зарубежными данными о положительном влиянии триметазидина МВ на нейтрофил-опосредованное воспаление при острой ишемии миокарда в эксперименте и клинике, в том числе после интракоронарных вмешательств [5, 7]. Кроме того, они подтверждают его универсальность в плане контроля внутриклеточных метаболических процессов, которые реализуются не только на уровне кардиомиоцитов, но и на уровне эндотелиоцитов. Следует подчеркнуть, что проведенный нами анализ впервые продемонстрировал положительное влияние терапии

триметазидином МВ не только на показатели эндотелиальной дисфункции, но и на уровень медиаторов воспаления в крови.

Таким образом, полученные нами новые результаты подтверждают концепцию о положительном влиянии триметазидина МВ медленного высвобождения на механизмы воспаления при ИБС. Более того, они демонстрируют преимущество комбинированной терапии с включением триметазидина МВ в решении задачи коррекции системного воспаления при ОКС. Проведенное исследование свидетельствует о возможности воздействия на эндотелиальную дисфункцию с помощью метаболической терапии.

Патогенетическая связь механизмов иммунного воспаления и дисфункции эндотелия при ИБС, отмечаемая многими авторами [7, 10, 13], находит свое подтверждение и на примере пациентов с ОКС, включенных в настоящее исследование, у которых обнаружена не только гиперцитокинемия, но гиперпродукция эндотелина и фактора Виллебранда. Важным аспектом патогенетической терапии в связи с этим представляется воздействие на эндотелиоциты с целью подавления продукции ими вазоконстрикторных агентов и факторов прокоагуляции. Возможность стабилизации эндотелиальной функции с помощью препаратов метаболического действия, прежде всего, триметазидина МВ, может рассматриваться как перспективное направление в фармакотерапии ИБС и профилактике обострений этого заболевания.

Литература

1. Serkova V.K. Metabolic cardiocytoprotection in treatment of patients with IHD: role of partial inhibitors of fatty acid oxidation. *Rational pharmacotherapy*. 2008;1:26–29. (Серкова В. К. Метаболическая кардиоцитопротекция в терапии больных ишемической болезнью сердца: роль парциальных ингибиторов окисления жирных кислот. *Рациональная фармакотерапия*. 2008;1:26–29).
2. Chen YD, Zhao LK, Tian F, et al. Evaluation of the myocardial protection of trimetazidine during percutaneous coronary intervention: a multi-center randomized and controlled clinical study. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2010;49 (6):473–6.
3. Morosova T.E. Metabolic medicine in cardiological practice. *Lechaschii vrach*. 2008;6: 48–51. (Морозова Т. Е. Метаболические лекарственные вещества в кардиологической практике. *Лечащий врач*. 2008;6: 48–51).
4. Yao J, Jiang SL, Liu W, et al. Tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-3 or vascular endothelial growth factor transfection of aged human mesenchymal stem cells enhances cell therapy after myocardial infarction. *Rejuvenation Res*. 2012;15 (5):495–506.
5. Vasyuk Yu.A., Kulikov K. G., Kudryakov O. N. Mitochondrial dysfunction in pathogenesis of acute myocardial infarction: principles of diagnostics and treatment by myocardial cytoprotectors. *Russian Medical News*, 2008;8 (2):10–18. (Васюк Ю. А., Куликов К. Г., Кудряков О. Н., Крикунова О. В. Митохондриальная дисфункция в патогенезе острого инфаркта миокарда: принципы диагностики и терапии миокардиальными цитопротекторами. *Российские Медицинские Вести*. 2008;8 (2):10–18).
6. Schelbert EB, Cao JJ, Sigurdsson S, et al. Prevalence and prognosis of unrecognized myocardial infarction determined by cardiac magnetic resonance in older adults. *JAMA*. 2012;308 (9):890–6.
7. Chen YD, Zhao LK, Tian F, et al. Evaluation of the myocardial protection of trimetazidine during percutaneous coronary intervention: a multi-center randomized and controlled clinical study. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2010;49 (6):473–6.
8. Valensi P, Logris L, Cottin Y, et al. Prevalence, incidence, predictive factors and prognosis of silent myocardial infarction: a review of the literature. *Arch Cardiovasc Dis*. 2011;104 (3):178–88.
9. Aronov D. M., Lupanov V. P. *Atherosclerosis and CHD. Second edition. Moscow, Triada-X, 2009. (Аронов Д. М., Лупанов В. П. Атеросклероз и коронарная болезнь сердца. — 2-е изд., перераб. М.: ТРИАДА-Х, 2009 г.)*
10. Ammirati E, Cannistraci CV, Cristell NA, et al. Identification and predictive value of interleukin-6+ interleukin-10+ and interleukin-6- interleukin-10+ cytokine patterns in ST-elevation acute myocardial infarction. *Circ Res*. 2012;111 (10):1336–48.
11. Chen WY, Lee RT. Endothelial cardiac cell therapy: large-animal studies and the elephant in the room. *Circ Res*. 2012;111 (7):824–6.
12. Damani S, Bacconi A, Libiger O, et al. Characterization of circulating endothelial cells in acute myocardial infarction. *Sci Transl Med*. 2012;4 (126):126–33.
13. Park KH, Park WJ, Kim MK, et al. Effects of trimetazidine on endothelial dysfunction after sheath injury of radial artery. *Am J Cardiol*. 2010;105 (12):1723–7.
14. Kiseleva M. S., Davydov S. I., Titova V. V. Proinflammatory cytokines as markers of system inflammation in patients with acute coronary syndrome. *Messenger VolgSMU*. 2010: 9–11. (Киселева М. С., Давыдов С. И., Титова В. В. Провоспалительные цитокины как маркеры системного воспаления у больных острым коронарным синдромом. *Вестник ВолгГМУ*. 2010: 9–11).
15. Zhou X, Li C, Xu W, Chen J. Trimetazidine protects against smoking-induced left ventricular remodeling via attenuating oxidative stress, apoptosis, and inflammation. *PLoS One*. 2012;7 (7):404–24.

Заключение

При различных клинических вариантах ОКС обнаружено достоверное повышение лабораторных маркеров дисфункции эндотелия: уровня эндотелина и фактора Виллебранда, сочетающееся с достоверным увеличением содержания провоспалительных цитокинов: ФНО-а, ИЛ-1, ИЛ-6 в крови, зависящим от тяжести ишемии и степени повреждения миокарда.

Применение триметазидина МВ на фоне стандартной терапии ОКС позволяет улучшить результаты лечения в плане более значимого снижения проявлений ангинозного синдрома, а также стабилизации функции эндотелия, о чем свидетельствует достоверное снижение уровня фактора Виллебранда и более выраженное по сравнению с контрольной группой уменьшение уровня эндотелина.

Обнаруженная динамика уровня провоспалительных цитокинов (ФНО-а, ИЛ-1, ИЛ-6), более выраженная при ИМ с подъемом сегмента ST на фоне комбинированной терапии с включением триметазидина МВ подтверждает положительное действие препарата на патогенетические аспекты воспаления у больных с ОКС.

Сочетание клинического антиангинального эффекта триметазидина МВ с обнаруженным нами положительным влиянием на функцию эндотелия и механизмы системного воспаления свидетельствует о целесообразности применения этого препарата в дополнение к стандартной терапии с целью повышения качества лечения ОКС и профилактики повторных обострений ИБС.