

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ТРИМЕТАЗИДИНОМ В СОЧЕТАНИИ С ПРОМАГСАНОМ

А.Т. Пименов, Д.А. Килин

Кафедра внутренних болезней с курсом поликлинической терапии (зав.- проф. А.Т.Пименов)
Ижевской государственной медицинской академии

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН)- распространенное осложнение заболеваний сердечно-сосудистой системы [1]. Встречаемость ХСН во взрослой популяции составляет 1,5-2,0% и увеличивается с возрастом, достигая у лиц старше 65 лет 6-17%, а каждые 10 лет заболеваемость возрастает вдвое [4]. По результатам Фремингемского исследования распространенность ХСН среди лиц в возрасте 50-59 лет составляет 0,8%, 60-69 - 2,3%, 70-79 - 4,9%, 80-89 - 9,1%. В России ХСН диагностируется в 11,7% случаев [4]. Наиболее частой причиной развития ХСН у жителей европейских стран является ИБС - до 64% случаев [9]. Артериальная гипертензия (АГ) занимает третье место среди причин развития ХСН.

В терапии ХСН, согласно международным и национальным рекомендациям, используется пять основных групп препаратов [5]. Назначение этих лекарственных средств преследует объемную, нейрогуморальную и гемодинамическую разгрузку сердца. И тем не менее, несмотря на очевидные успехи в лечении и профилактике ХСН, смертность от нее сохраняется на высоком уровне.

Одним из подходов в лечении является «метаболическая» разгрузка сердца. В последние годы активно изучаются морфофункциональное состояние ишемизированного миокарда и формы его обратимой дисфункции.

К числу препаратов метаболического действия относится миокардиальный цитопротектор - триметазидин, механизм действия которого заключается в частичном ингибировании β -окисления свободных жирных кислот и переводе энергетических процессов в миокарде на экономичный аэробный гликолиз. Ме-

таболические нарушения в миокарде сопровождаются также расстройством электролитного баланса. В экспериментальных работах показана роль дефицита ионов магния в становлении и прогрессировании ХСН [12]. Недостаток Mg^{2+} приводит к нарушению сокращения миокарда и замедлению его релаксации, что вносит определенный вклад в утяжеление симптомов ХСН [3, 12].

Цель исследования: оценка эффективности сочетанного применения триметазидина и препарата магния (биологически активной добавки «Промасан»)* в терапии больных ХСН, связанной со стабильной ИБС.

В открытом контролируемом исследовании наблюдались 48 больных (28 мужчин и 20 женщин в возрасте 59,3 $\pm$ 2,7 года) с ХСН II-IV ФК (NYHA) на фоне стабильной стенокардии (СК) II-III ФК и АГ. 6 пациентов за 6 месяцев до настоящего обследования перенесли документированный инфаркт миокарда. Обследованию не подлежали пациенты, имевшие сложные нарушения сердечного ритма, заболевания желудочно-кишечного тракта, сопровождавшиеся синдромом нарушенного всасывания, злоупотреблявшие алкоголем.

Всем больным было проведено общеклиническое обследование, ЭхоКГ, тест с шестиминутной ходьбой. Выполнялась проба с магниевой нагрузкой (ПМН) для выявления системного дефицита магния [10, 14]. В базисную терапию включены бета-адреноблокаторы (атенолол или метопролол) в малых дозах, антагонисты кальция (пролонгированные нифедипины), нитраты (нитросорбид или нитроглицерин по требованию), ингибиторы АПФ (эналаприл), мочегонные (гипотиазид или индапамид), а также аспирин (125 мг/сут). Все больные были рандомизированы на две группы, не отличавшиеся исходно по тяжести основного (ИБС) заболевания, ХСН, показателям АГ и возрасту. Всем больным на фоне базисной терапии в течение первых 7 дней дополнительно

* Промасан — табл. по 550 мг производства "PRO.MED.CS Praha a.s." (Чехия) для восполнения недостатка магния в рационе питания. — Федеральный реестр биологически активных добавок к пище МЗ РФ. —Изд-во "Когельт", 2000.— С. 184.

проводилась медленная внутривенная инфузия 20% раствора сульфата магния на 200,0 мл физиологического раствора натрия хлорида*. В дальнейшем, с 8-го дня, в течение 3 месяцев пациенты 1-й (основной) группы, в которую вошли 24 человека, параллельно с базисной терапией принимали триметазидин (предуктал-МВ) по 35 мг 2 раза в сутки и промагсан в дозировке 1200 мг/сут. Больные 2-й (контрольной) группы (24 человека) на фоне базисной терапии получали только промагсан в дозе 1200 мг/сут.

Эффективность терапии оценивали по динамике показателей ФК (по NYHA), теста с 6-минутной ходьбой и шкалы определения клинического состояния ХСН (ШОКС) [5]. Структурно-функциональное состояние левого желудочка (ЛЖ) - конечный систолический (КСО) и конечный диастолический (КДО) объемы - изучали по данным эхокардиографии с помощью эхокардиографа «Алока 480». Лабораторные исследования (ионы K^+ , Na^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} в сыворотке крови) проводились с помощью автоматических анализаторов Easy Lyte PLUS (США) и Humalyzer (Германия).

В начале наблюдения у пациентов обеих групп достоверные различия между клиническими данными и показателями лабораторно-инструментальных исследований отсутствовали (табл. 1 и 2). На фоне лечения у больных обеих групп произошли достоверное снижение как систолического (САД), так и диастолического АД (ДАД), а также уменьшение ЧСС и выраженности клинических проявлений ХСН, о чем свидетельствуют изменения индекса ШОКС (табл. 1). Однако в 1-й группе по сравнению со 2-й отмечалось более выраженное уменьшение последнего показателя (соответственно 44,1 3,1 и 36,6 2,6%; $p < 0,05$).

По результатам теста с 6-минутной ходьбой у пациентов 1-й группы достоверно повысилась толерантность к физической нагрузке, что проявлялось в увеличении пройденной дистанции - с 275,75 18,56 м до 361,75 22,44 м, соответственно снизился ФК ХСН - с 2,58 0,12 до 1,42 0,2 ($p < 0,05$). Во 2-й группе динамика данных показателей была такой же - с 281,2 17,23 до 344,56 19,26 м и с 2,61 0,13 до 1,75 0,09. Все изменения в обеих группах были достоверными (табл. 1). Одна-

Таблица 1

Клиническая характеристика больных

Показатели	1-я группа			2-я группа		
	до лечения	после лечения	p	до лечения	после лечения	p
Возраст, лет	58,9 2,4			59,7 3,0		
Сахарный диабет	3 (12,5 2,2%)			4 (16,0 2,6%)		
САД, мм Hg	160,3 3,7	135,7 5,3	<0,01	165,3 4,2	136,6 5,2	<0,01
ДАД, мм Hg	101,2 3,01	87,6 4,2	<0,01	100,8 3,6	86,9 4,8	<0,01
ЧСС, уд/мин	78,5 5,1	62,2 3,2	<0,05	79,6 4,3	61,2 5,1	<0,05
Тест 6-минутной ходьбы	275,7 18,5	361,8 22,4	<0,05	281,2 17,3	344,6 19,3	<0,05
ФК NYHA	2,6 0,12	1,4 0,2	<0,05	2,6 0,1	1,7 0,09	<0,05
ШОКС	5,8 1,3	3,3 1,1	<0,01	5,4 1,5	3,5 1,3	<0,05

Таблица 2

Динамика показателей сократительной функции миокарда

Показатели	1-я группа		2-я группа	
	исходно	после лечения	исходно	после лечения
КДО, мл	156,5 16,2	125,5 13,9	149,25 12,5	126,6 14,3
КСО, мл	75,35 5,4	49,5 3,1*ΔΔ	78,56 4,5	58,2 3,6*Δ
КСР, см	3,95 0,2	3,5 0,2Δ	4,01 0,2	3,62 0,2Δ
КДР, см	6,55 0,5	5,02 0,2Δ	6,89 0,6	5,56 0,4Δ
УО, мл	81,5 7,2	100,5 4,9Δ	75,5 6,6	87,5 5,2Δ
ФВ, %	66,1 2,4	72,25 1,9*Δ	62,3 2,3	65,75 1,2*Δ
ТМЖП	9,75 0,7	9,25 0,7	9,65 0,5	9,45 0,6
ТЭСЛЖ	10,2 0,9	9,5 0,6	10,25 0,8	9,75 0,5

* Различия между группами достоверны при $p < 0,05$, Δ — в группе при $p < 0,05$, ΔΔ — в группе при $p < 0,001$.

* Общее содержание введенного в ходе пробы магния составило 1170,73, или 48,78 ммоль.

ко в 1-й группе снижение ФК было более выраженным, чем во 2-й (соответственно на 45,0 3,6 и 33,0 2,3%; $p < 0,01$). При сравнении значений ФК между группами после курса лечения установлено, что в 1-й группе средний ФК был на 19,1% меньше, чем во 2-й ($p < 0,05$).

Показатели центральной гемодинамики, их изменения на фоне терапии представлены в табл. 2. В обеих группах имело место снижение систолической функции, сопровождаемое увеличением размеров полости ЛЖ, и исходные показатели обеих групп достоверно не различались. На фоне лечения у пациентов обеих групп отмечалась достоверная положительная динамика анализируемых показателей. Через 3 месяца терапии произошло уменьшение КДО и КСО, что привело к увеличению сердечного выброса: установлен достоверный прирост УО на 18,5% в 1-й и на 13,8% - во 2-й группе ($p < 0,05$). Улучшилась сократительная функция ЛЖ: достоверный прирост фракции выброса (ФВ) в 1-й группе составил 9%, во 2-й - 4,9% ($p < 0,05$). Изменения показателей центральной гемодинамики были более выражены в 1-й группе, чем во 2-й: прирост ФВ - на 13,8% ($p < 0,05$), а уменьшение КСО - на 27,1% ($p < 0,05$). Изменения показателей толщины межжелудочковой перегородки и толщины задней стенки ЛЖ носили недостоверный характер (табл. 2).

Исходные и конечные средние значения концентрации ионов магния и

дения магния с мочой от общего введенного объема составляла в среднем 49,2 3,8% в основной группе и 41,3 4,2% в контроле. Высокий процент задержки ионов Mg^{2+} , а также тот факт, что через 3 месяца терапии концентрация этого катиона в сыворотке крови и моче достоверно не отличалась от исходных показателей, косвенно свидетельствовали о наличии у больных обеих групп системного дефицита магния [10, 14].

В результате 3-месячного курса терапии у больных обеих групп наблюдалась достоверная положительная динамика как клинических характеристик (по ФК ХСН и ШОКС), так и данных эхокардиографического исследования. Однако у больных 1-й группы, принимавших наряду с традиционной терапией промагсан и триметазидин, улучшение показателей систолической функции ЛЖ было достоверно более выраженным, чем во 2-й. Это иллюстрируется нарастанием значения ФВ по сравнению с исходным, а также достоверной разницей этого показателя между группами по окончании курсового лечения. Аналогичная динамика была характерна для диастолических и систолических размеров ЛЖ на фоне терапии, хотя достоверной разницы этих показателей в конце лечения не установлено.

В ряде работ, посвященных изучению эффективности применения триметази-

Таблица 3

Концентрация электролитов (ммоль/л) в сыворотке крови (М м)										
Электролиты	1-я группа (n=24)						2-я группа (n=24)			
	до ПМН		после ПМН		через 1 месяц		до ПМН		после ПМН	
Магний	0,94	0,03	1,005	0,02*	0,94	0,03	0,98	0,03	1,01	0,02*
Кальций	2,28	0,06	2,3	0,08	2,43	0,09	2,27	0,04	2,26	0,05
Калий	4,88	0,29	4,5	0,26	4,6	0,23	4,75	0,2	5,01	0,21
Натрий	140,04	1,5	136,43	1,1	140,9	3,12	140,25	2,01	138,1	1,3
									141,2	2,5

* Различия внутри группы достоверны при $p < 0,05$.

других электролитов в сыворотке крови находились в пределах нормальных значений в обеих группах и достоверно не различались (табл.3). При этом у 6 больных (12,5 3,2%) до проведения ПМН была выявлена явная гипомagneмизия (менее 0,8 ммоль/л). К окончанию курса лечения концентрация сывороточного магния у этих пациентов нормализовалась. По результатам ПМН доля выве-

дина при ХСН, показано его положительное влияние на сократительную функцию сердца [6, 8]. Известно, что при ИБС часто определяется преходящая дисфункция миокарда, выражающаяся в нарушении сократительной функции, что, в свою очередь, ведет к снижению толерантности к физической нагрузке. Одной из ее форм является «гибернирующий» миокард, который воз-

Концентрация электролитов в моче (М м)

Электролиты	1-я группа (n=24)			2-я группа (n=24)		
	до ПМН	после ПМН	в конце лечения	до ПМН	после ПМН	в конце лечения
Магний	6,6 1,1	13,1 2,4*	6,5 1,4	6,8 0,9	13,5 2,1*	6,7 1,2
Кальций	2,3 0,06	3,28 0,09	2,42 0,05	2,4 0,06	2,32 0,11	2,34 0,07
Калий	29,11 3,93	17,69 2,02	20,9 2,05	28,2 2,5	18,02 3,4	22,5 2,1
Натрий	112,77 12,75	112,21 7,36	111,5 8,4	113,2 10,25	111,5 6,38	111,9 7,8
Доля введенного магния, %		49,2 3,8%			41,3 4,2%	

* Различия внутри группы достоверны при $p < 0,05$.

никает в условиях хронической ишемии. При проведении добутаминовой стресс-эхокардиографической пробы установлена жизнеспособность этих участков сердца. Одним из методов воздействия на этот «резервный» миокард, помимо хирургической реваскуляризации, является использование препаратов метаболического действия [13]. Предуктал оптимизирует энергетическое обеспечение сердечной деятельности и оказывает кардиопротективное действие (уменьшается повреждение клеточной мембраны, образование свободных радикалов и внутриклеточный ацидоз) [6, 7]. Магний, содержащийся в промагсане, подобно синтетическим антагонистам кальция, сдерживает чрезмерное поступление кальция в кардиомиоцит, предотвращая развитие контрактур миокарда и его повреждение [16], а также способствуя фиксации калия в клетке, обеспечивает поляризацию клеточных мембран, играя активную роль в функционировании проводящей системы сердца [15].

Таким образом, можно полагать, что изученная схема лечения триметазидином в сочетании с промагсаном оказывает охранительное двустороннее действие на жизнеспособность миокарда в фазах его «оглушенности» и «гибернации», нередко имеющих место при ХСН [2, 11]. Сочетанное применение предуктала МВ и промагсана обуславливает более выраженную положительную регрессию основных характеристик ХСН у больных стабильной ИБС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беленков Ю.Н. // Журн. сер. недостат. - 2003. - № 1(17). - С. 9-11.
2. Васюк Ю.А., Мареев В.Ю. и др. // Журн. сер. недостат. - 2001. - № 4. - С. 180-186.
3. Лазебник Л.Б., Дроздова С.А. // Кардиология. - 1997. - № 5. - С. 103-104.

4. Мареев В.Ю. // Журн. сер. недостат. - 2003. - № 1(17). - С. 17-18.

5. Национальные рекомендации по диагностике и лечению ХСН. // Журн. сер. недостат. - 2004. - № 6. - С. 276-297.

6. Терещенко С.Н., Акимов О.С. и др. // Кардиология. - 1999. - № 9. - С. 48-52.

7. Brottier L., Barat J.L. et al. // Eur Heart J. - 1990. - Vol. 11. - P. 207-212.

8. Chierchia S.L. // Eur Heart J. - 2001. - Vol. 3. - P. 16-20.

9. Cleland J.G. // Eur. Heart J. - 1998. - Vol. 19. - P. 32-39.

10. Gullestand L., Dolva L.D. et al. // Scand J Clin Lab Invest. - 1992. - Vol. 52 (4). - P. 245-253.

11. Ho K.K.L., Anderson K.M. et al. // Circulation. - 1993. - Vol. 88. - P. 107-115.

12. Matsuda N., Tofukuji M. et al. // Am J Physiol. - 1999. - Apr, 276 (4 Pt 2). - P. 1124-1130.

13. P. Mohacsi, G. Moshovitis, U. Tamer. // Сердце и метаболизм. - 2002. - Vol. 9. - P. 7-13.

14. Spisak U. // Vnit. Lek. - 1992. - Vol. 38 (4). - P. 337-344.

15. Verduet S.C., Vos M.A., van der Zandle J. // Cardiovascular research. - 1997. - Vol. 34. - P. 453-463.

16. Weiss M. Magnesium in der Kardiologie. // Praxis. - 1995. - Vol. 84(18). - P. 526-532.

Поступила 06.04.04.

EFFICIENCY OF METABOLIC THERAPY WITH TRIMETAZIDINE IN COMBINATION WITH PROMAGSAN IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE OF ISCHEMIC ETIOLOGY

L.T. Pimenov, D.A. Kilin

Summary

Efficiency of metabolic therapy (trimetazidine in combination with magnesium lactate) in 48 patients with ischemic heart disease and chronic heart failure is studied. At the beginning and in 3 months all patients were subjected to echocardiography, test with 6 — minute walking. Electrolytes in blood serum were studied, the clinical state was estimated and the reliable positive effect of metabolic therapy on the course and basic characteristics of chronic heart failure in patients with ischemic heart disease is established.