

**КЛИНИКО-ГЕМОДИНАМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТРИМЕТАЗИДИНА У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕ-
НЕСШИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ****С.Н. ТЕРЕЩЕНКО, Л.Г. АЛЕКСАНДРИЯ, А.Е. КУЗОВНИКОВ****Кафедра внутренних болезней и фармакотерапии, кафедра патологической физиологии
РУДН. 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.8. Медицинский факультет**

Исследовали влияние комплексной терапии с добавлением триметазидина, которая осуществлялась в течение шести месяцев, на динамику показателей ремоделирования левого желудочка и на динамику функционального класса хронической сердечной недостаточности.

Установлено, что добавление триметазидина к традиционной терапии хронической сердечной недостаточности у больных с ишемической болезнью сердца приводит к достоверному улучшению сократительной функции миокарда и к достоверному уменьшению функционального класса хронической сердечной недостаточности. Данные, полученные в результате клинического исследования, обсуждены.

Ключевые слова: триметазидин, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность, ремоделирование левого желудочка, эхокардиография.

Основной причиной развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) является ишемическая болезнь сердца (ИБС), в частности, острый инфаркт миокарда (ОИМ). Ведущая роль в развитии ХСН после перенесенного инфаркта миокарда принадлежит структурно-функциональным изменениям миокарда, приводящим к ремоделированию левого желудочка (ЛЖ) с нарушением его сократительной функции [6,12].

Последнее время активно изучается морфофункциональное состояние ишемизированного миокарда и формы его обратимой дисфункции [2]. Особый интерес представляют кардиомиоциты, которые активно не сокращаются, но сохраняют минимальное потребление кислорода и основные компоненты клеточного метаболизма. Такой миокард характеризуют терминами stunned myocardium («оглушенный» миокард) и hibernation myocardium («спящий» миокард). 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 [1].

Одним из препаратов метаболического действия является миокардиальный цитопротектор триметазидин – ингибитор митохондриальной длинноцепочечной 3-кетоацил-КоА-тиолазы. Цитопротекция достигается обеспечением достаточного количества энергии, которая позволяет сохранить нормальную сократительную функцию кардиомиоцитов и миокарда в целом. Метаболические процессы в сердце поддерживаются за счет энергии, которая образуется при расщеплении двух основных субстратов: свободных жирных кислот (70 %) и глюкозы (15 %). При дефиците кислорода нарушается расщепление жирных кислот, и это приводит к целому ряду биохимических изменений: к ингибированию аэробного гликолиза, к снижению скорости синтеза АТФ, к увеличению интенсивности образования свободных радикалов, к повреждениям клеточных мембран, к накоплению катионов Ca^{2+} и к развитию внутриклеточного ацидоза, – следствием которых является снижение сократительной функции сердца [18]. Триметазидин способствует сохранению энергетического потенциала путем оптимизации использования кислорода миокардом в условиях ишемии за счет усиления аэробного гликолиза и уменьшения интенсивности окисления жирных кислот [11,16].

Применение триметазидина при лечении стабильной стенокардии, польза от назначения которого больным с ИБС доказана как при монотерапии [17], так и при комбинированном лечении [10,14,15], одобрено и рекомендовано Европейским кардиологическим обществом в 1999 году. Однако место триметазидина в терапии ХСН у больных, перенесших инфаркт миокарда, окончательно не определено, несмотря на большое количество сообщений о его клинической эффективности и его положительном влиянии на структурно-функциональные показатели левого желудочка [3,4,5,7,8,9].

Целью исследования было изучение влияния комплексной терапии с добавлением триметазидина на динамику показателей ремоделирования ЛЖ и функционального класса (ФК) ХСН по классификации NYHA.

Материалы и методы

В исследование было включено 46 больных с ИБС, перенесших острый инфаркт миокарда с зубцом Q. Из них 34 – мужчины и 12 – женщины. Средний возраст больных составил $55,1 \pm 0,8$ лет. В исследование включались пациенты с фракцией выброса ЛЖ, составлявшей менее 40 %, у которых выявлялись клинические признаки застойной сердечной недостаточности.

Больные были рандомизированы на 2 группы в зависимости от назначения триметазидина. Исходно в 1-ю группу был включен 21 больной, которым к базисной терапии был добавлен триметазидин (Preductal[®] фармацевтической группы «Сервье», Франция) в суточной дозе 60 мг. Триметазидин назначался на 5-е сутки течения инфаркта миокарда после назначения ингибиторов АПФ.

Во 2-ю группу было включено 25 пациентов, получавших базисную терапию. Доза ингибитора АПФ оставалась неизменной весь период наблюдения и одинаковой в обеих группах. Длительность лечения составила 6 месяцев. Клиническая и гемодинамическая характеристика включенных в исследование больных представлена в табл. 1. Исходно группы были сопоставимы по полу, возрасту, гемодинамическим показателям и тяжести заболевания.

Таблица 1

Клиническая характеристика больных (n = 46)

Показатели	Группа 1	Группа 2	Достоверность различия показателей 1-й и 2-й группы
Количество больных	21	25	нд
Мужчины /женщины	17/4	19/6	нд
Возраст, лет	$58,8 \pm 2,6$	$60,3 \pm 1,9$	нд
Локализация ИМ:			
- передний	14	16	нд
- задний	6	7	нд
- циркулярный	1	2	нд
Фракция выброса, %	$35,3 \pm 1,0$	$34,4 \pm 0,8$	нд
Артериальная гипертензия	12	14	нд
Сахарный диабет	4	3	нд
Лечение:			
Тромболизис	8	10	нд
Гепарин в/в	20	25	нд
Аспирин	21	25	нд
Ингибиторы АПФ	21	25	нд
Нитроглицерин в/в	13	17	нд
β -блокаторы	15	17	нд
Диуретики	15	18	нд

Эффективность проводимой терапии оценивалась по динамике ФК больных с ХСН. Структурно-функциональное состояние левого желудочка изучали на эхокардиографе

«Toshiba SSH-160A» (Япония) по стандартной методике. Эхокардиографическое исследование проводили до назначения препарата и через 6 месяцев после начала фармакотерапии. Оценивали конечно-систолический (КСО) и конечно-диастолический объемы (КДО) ЛЖ, которые вычислялись автоматически. Вычисления проводились минимум по 3-м сердечным циклам с последующим автоматическим расчетом ударного объема ЛЖ (УО ЛЖ), фракции выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ), степени укорочения переднезаднего размера ЛЖ в систолу (% ΔS). Для оценки нарушений диастолической функции ЛЖ по полученным доплерэхокардиограммам трансмитрального потока определяли максимальную скорость потока в период раннего наполнения ЛЖ (V_e), максимальную скорость потока в период сокращения левого предсердия (V_a) и соотношение максимальных скоростей потока в период раннего и предсердного наполнения ЛЖ (V_e/V_a).

Результаты

При анализе динамики симптомов сердечной недостаточности на фоне проводимой терапии выявлено, что в обеих группах наблюдалось достоверное снижение ФК у исследуемых пациентов. Так, у больных 1-й группы ФК уменьшился с $2,40 \pm 0,09$ до $1,47 \pm 0,12$ ($p < 0,001$), а у больных 2-й группы ФК снизился с $2,52 \pm 0,08$ до $1,85 \pm 0,09$ ($p < 0,001$). Однако у больных 1-й группы снижение ФК было более выраженным, чем во 2-й группе (38,8 % и 26,6 % соответственно). При сравнении средних значений ФК больных между 1-й и 2-й группами после шестимесячной терапии выявлено, что в 1-й группе больных средний ФК был меньше на 25,8 % ($p = 0,008$). Ни у одного из включенных в исследование 46 больных в процессе шестимесячной терапии не наблюдалось ухудшения состояния, и все пациенты успешно завершили программу исследования.

Показатели центральной гемодинамики и их изменения под влиянием проводимой терапии представлены в табл. 2. Исходно в обеих группах исследуемых пациентов наблюдалось снижение систолической и диастолической функции ЛЖ, что подтверждалось сниженной фракцией выброса ЛЖ (менее 40 %), расширением полости ЛЖ и соответствующими значениями показателя структуры диастолического наполнения левого желудочка V_e/V_a .

Таблица 2

Изменения показателей центральной гемодинамики у больных обеих групп на фоне проводимой терапии.

Показатели	1 группа			2 группа		
	Исходно	6 мес. $\Delta\%$	P	Исходно	6 мес. $\Delta\%$	P
КДО, мл	$207,1 \pm 17,5$	-6,7	0,052	$172,2 \pm 5,5$	-3,6	0,387
КСО, мл	$133,1 \pm 12,9$	-23,2	0,001	$109,3 \pm 4,0$	-10,6	0,248
УО, мл	$76,8 \pm 5,7$	13,5	0,008	$59,7 \pm 2,3^*$	12,7	0,002
ФВ, %	$35,3 \pm 1,0$	34,8	0,0001	$34,4 \pm 0,6$	17,9	0,017
% ΔS , %	$17,9 \pm 1,1$	19,9	0,023	$20,2 \pm 0,7^*$	13,6	0,051
V_e/V_a	$2,08 \pm 0,2$	-23,1	0,016	$1,98 \pm 0,1$	-20,8	0,013

Примечание: * достоверные различия между группами исходно.

При проведении сравнительного анализа исходных показателей между группами выявлено, что в 1-й группе среднее значение показателя % ΔS было меньше на 11,4 % ($p = 0,023$), чем во 2-й группе больных, а среднее значение УО ЛЖ в 1-й группе пациентов было выше, чем во 2-й группе больных, на 28,69 % ($p = 0,003$). Остальные показатели достоверно не различались между группами больных, хотя следует отметить, что конечно-диастолический и конечно-систолический объемы левого желудочка у больных пер-

вой группы были больше, чем во 2-й, хотя эта разница между ними достоверной не была.

При анализе полученных данных видно, что у больных обеих групп длительная полугодовая терапия изучаемыми лекарственными средствами привела к положительным однонаправленным изменениям как систолической, так и диастолической функции левого желудочка (см. табл. 2). Через 6 месяцев лечения в обеих группах отмечено уменьшение средних значений КДО и КСО, что, в свою очередь, привело к достоверному улучшению систолической функции левого желудочка, подтверждаемому достоверным увеличением сердечного выброса, что выразилось в виде достоверного прироста средних значений УО ЛЖ в обеих группах больных, и достоверным улучшением сократительной функции левого желудочка в виде достоверного прироста средних значений ФВ ЛЖ и $\% \Delta S$ также в обеих группах больных. Кроме того, под влиянием проведенной терапии изменилась и диастолическая функция левого желудочка. Величина Ve/Va уменьшилась в обеих группах в равной степени как за счет уменьшения Ve , так и за счет возрастания Va . Уменьшение величины Ve/Va в обеих группах можно квалифицировать как положительный гемодинамический сдвиг. Увеличение диастолического резерва ЛЖ ($\Delta Ve/Va$) произошло как благодаря улучшению сократимости левого предсердия (рост показателя Va), что привело к увеличению его вклада в диастолическое наполнение ЛЖ, так и благодаря улучшению активной и пассивной релаксации стенок ЛЖ. Уменьшение показателя Ve в результате лечения обусловлено в первую очередь снижением левопредсердно-левожелудочкового градиента давления из-за постепенного уменьшения выраженности постинфарктной левожелудочковой недостаточности и снижения давления наполнения ЛЖ.

Обращает на себя внимание то, что у больных 1-й группы изменения показателей центральной гемодинамики через 6 месяцев терапии были более выраженными, чем у пациентов 2 группы. Таким образом, добавление триметазидина к традиционной терапии приводит к более выраженному улучшению показателей центральной гемодинамики.

Нами был проведен корреляционный анализ эффективности лечения в зависимости от приема триметазидина по показателям ремоделирования ЛЖ. Выявлены достоверные, но слабые корреляции. Положительная слабая корреляция – с ФВ ЛЖ ($r = 0,22$), $\% \Delta S$ ($r = 0,18$) и отрицательная слабая корреляция – с КСР ЛЖ ($r = -0,23$) и с КСО ЛЖ ($r = -0,23$) в связи с приемом триметазидина. То есть на фоне длительной терапии с добавлением триметазидина наблюдалось достоверное улучшение систолической функции сердца, связанное с уменьшением систолических размеров полости ЛЖ и с приростом основных инотропных индексов ЛЖ.

Обсуждение

В результате шестимесячного лечения в обеих группах больных отмечалась отчетливая положительная динамика как в отношении показателей ремоделирования ЛЖ, так и функционального состояния больных ИБС с ХСН.

При проведении сравнительного анализа динамики показателей ремоделирования до и после лечения в группе больных, принимавших триметазидин, отмечено достоверно более выраженное улучшение систолической функции левого желудочка, что подтверждено достоверным увеличением средних значений ФВ ЛЖ и $\% \Delta S$ по сравнению с исходными средними значениями, а также достоверной разницей этих показателей между группами в конце курсового лечения. Аналогичная динамика наблюдалась в изменениях конечно диастолического и конечно систолического размеров левого желудочка под влиянием проведенной фармакотерапии, хотя достоверной разницы в конце лечения по этим показателям между группами не отмечено. Таким образом, можно говорить о более выраженном влиянии комбинированной терапии вместе с триметазидином на процессы ремоделирования у больных инфарктом миокарда с сердечной недостаточностью.

Исследований по изучению влияния триметазидина на сократительную функцию сердца и динамику функционального класса ХСН пока мало. Имеется ряд работ, в которых продемонстрировано положительное влияние триметазидина на контрактильную функцию миокарда у больных с кардиомиопатиями [8] и ИБС [3,4,5,7,9]. В двух из них [5,8] помимо улучшения показателей центральной гемодинамики наблюдалось и уменьшение функционального класса ХСН.

Из результатов, приведенных выше, и настоящего исследования следует, что триметазидин улучшает сократительную функцию миокарда. Так как прямого влияния на гемодинамику и контрактильную функцию сердца триметазидин не оказывает, можно предположить, что его эффективность связана с изменением морфофункционального состояния ишемизированных кардиомиоцитов.

Как известно, при ИБС часто определяется преходящая дисфункция миокарда, выражающаяся в нарушении сократительной функции сердца. Одной из ее форм является гибернирующий миокард, который возникает в условиях его хронической ишемии. Жизнеспособность этих участков сердца установлена при проведении добутаминовой стресс-эхокардиографической пробы. Одним из методов воздействия на этот «резервный» миокард, помимо хирургической реваскуляризации, является использование препаратов метаболического действия, в частности, триметазидина. С одной стороны, триметазидин, блокируя окисление свободных жирных кислот, оказывает протекторное действие на кардиомиоциты, уменьшая повреждение клеточной мембраны, уменьшая образование свободных радикалов и внутриклеточный ацидоз. С другой стороны, триметазидин, активизируя аэробный гликолиз, способствует поддержанию скорости синтеза АТФ на уровне, обеспечивающем нормальное сокращение миофибрилл, тем самым оптимизируя процесс использования клетками кислорода [7,8]. Результатом такого метаболического воздействия на ишемизированный миокард является улучшение сократительной функции сердца. Подтверждением этого предположения является в нашем исследовании тот факт, что более выраженное увеличение ФВ ЛЖ у больных, принимавших триметазидин, произошло при незначительном уменьшении размеров полости ЛЖ и увеличении $\% \Delta S$.

Феноменологические данные, свидетельствующие об улучшении функционального состояния и показателей гемодинамики у больных с ИБС и ХСН под влиянием шестимесячной базисной постинфарктной терапии с добавлением триметазидина, которые были получены в настоящем клиническом исследовании, могут быть объяснены не только с позиций положительного влияния триметазидина на гибернирующий («спящий») и оглушенный (реперфузированный) миокард. Способность триметазидина снижать в ишемизированных клетках генерацию активных форм кислорода и хемотаксис к ним полиморфноядерных нейтрофилов [13] может уменьшать частоту и интенсивность процессов апоптоза и некроза кардиомиоцитов, тем самым препятствуя избыточному постинфарктному ремоделированию левого желудочка – процессу, который является основным механизмом развития хронической сердечной недостаточности у больных с ИБС в отдаленном периоде после перенесенного инфаркта миокарда.

Таким образом, добавление триметазидина к традиционной терапии ХСН у больных с ИБС, перенесших острый инфаркт миокарда, приводит к достоверному улучшению у этих пациентов сократительной функции миокарда и к достоверному снижению у них функционального класса хронической сердечной недостаточности.

Литература

1. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Принципы рационального лечения сердечной недостаточности. – М.: Медиа Медика, 2000. – 266 с.
2. Васюк Ю.А., Хаджеганова А.Б., Юшук Е.Н. и др. Гибернирующий миокард и процессы постинфарктного ремоделирования левого желудочка // Сердечная недостаточность. 2001; 2(4): 180–186.

3. Маколкин В.И., Бузишвили Ю.И., Осадчий К.К., Асымбекова Э.У. Сравнение эффективности рева-
скуляризации и медикаментозной терапии с применением триметазидина в восстановлении функции спящего
миокарда // Кардиология. 2001; 41(5): 18–26.
4. Мартынов А.И., Васюк Ю.А., Юшук Е.Н., Садулаева И.А., Нестерова Е.А., Козина А.А. Возможно-
сти цитопротектора триметазидина в комплексном лечении хронической сердечной недостаточности // Клини-
ческая фармакология и терапия. 2001; 10(4): 37–39.
5. Терещенко С.Н., Акимова О.С., Демидова И.В., Борисова Н.Е., Моисеев В.С. Цитопротектор триме-
тазидин в комплексной терапии тяжелой постинфарктной хронической сердечной недостаточности. Кардиоло-
гия. 1999;39(9):48–52.
6. Флоря В.Г., Мареев В.Ю., Самко А.Н. и др. Ремоделирование левого желудочка у пациентов с пер-
вичным поражением миокарда // Кардиология. 1997; 37(2): 10–15.
7. Belardelli 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: 2164–2171.
8. Brottier L., Barat J.L., Combe C. et al. Therapeutic value of a cardioprotective agent in patients with severe
ischemic cardiomyopathy // Eur. Heart J. 1990; 11: 207–212.
9. Chierchia S.L. Trimetazidine and left ventricular ischaemic dysfunction: an overview of clinical evidence //
Eur. Heart J. 2001; 3 (Suppl. 0): O16–O21.
10. Detry J.M. Presentation of TEMS study. XIVth European Society of Cardiology Congress, Barcelona,
September 1992. – Barcelona, 1992:847.
11. Fabiani J.N., Ponzio O., Emerit I. et al. Cardioprotective effect of trimetazidine during coronary artery graft
surgery // J. Cardiovasc. Surg. 1992; 33: 486–491.
12. Ho K.K.L., Anderson K.M., Kannel W.B., Grossman W., Levy D. Survival after the onset of congestive
heart failure in Framingham Heart Study subjects // Circulation. 1993; 88: 107 – 115.
13. Inci I., Dutly A., Rousson V., Boehler A., Weder W. Trimetazidine protects the energy status after ischemia
and reduces reperfusion injury in a rat single lung transplant model // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2001; 122(6): 1155–
1161.
14. Levy S. And the Group of France Investigators. Combination therapy of trimetazidine with diltiazem in pa-
tients with coronary artery disease // Am. J. Cardiol. 1995; 76: 12B–17B.
15. Manchanda S., Krishnaswami S. Combination treatment with trimetazidine and diltiazem in stable angina
pectoris // Heart. 1997;78:353–357.
16. Maupoil V., Emerit I., Packer L. Direct measurement of free radical generation in isolated rat heart by
electron paramagnetic resonance spectroscopy: effect of trimetazidine. Antioxidants in Therapy and Prevention Medi-
cine. N.Y.: Plenum Press, 1990: 373–376.
17. Passeron J. Efficacy of trimetazidine in stable effort angina. Double-blind study against placebo // Press
Med. 1986; 15: 1775–1778.
18. Renaud J.F. Internal pH, Na⁺ and Ca²⁺ regulation by trimetazidine during cardiac cell acidosis. Cardiovasc
// Drugs Ther. 1988; 1: 677–686.

CLINICAL AND HAEMODYNAMIC EFFICACY OF TRIMETAZIDINE IN PATIENTS AFTER MYO- CARDIAL INFARCTION WITH CONGESTIVE HEART FAILURE

S.N. TERESCHENKO, L.G. ALEKSANDRIYA, A.E. KUZOVNIKOV

Department of Internal Medicine and Clinical Pharmacology, Department of Pathological
Physiology of RPFU. Moscow 117198, Micluho–Maklaya St., 8. Medical Faculty

The influence of six-month complex therapy with addition of trimetazidine on dynamic of indices of left ven-
tricular remodelling and functional class of congestive heart failure was studied.

It was shown that addition of trimetazidine to traditional therapy of congestive heart failure in patients with
coronary heart disease resulted in a statistically significant improvement of myocardial contractility and reduction of
functional class of congestive heart failure. Clinical evidences, obtained in the trials, are discussed.

Key words: trimetazidine, ischaemic (coronary) heart disease, myocardial infarction, congestive heart failure,
left ventricular remodelling, echocardiography.