

Предуктал МВ в лечении постпрандиальной стенокардии у больных ишемической болезнью сердца

☞ М.Г. Бубнова, Д.М. Аронов, А.С. Салманова

*Государственный научно-исследовательский центр
профилактической медицины Минздравсоцразвития России, г. Москва*

Рассмотрено влияние стандартной пищевой жировой нагрузки на показатели физической работоспособности и ишемии миокарда, содержания лактата сыворотки крови у больных ишемической болезнью сердца, а также возможности их модификации триметазином МВ. Показано, что триметазидин МВ у больных ишемической болезнью сердца II и III функционального класса способен повышать толерантность к физической нагрузке и предупреждать развитие постпрандиальной стенокардии и ишемии миокарда, следующих за приемом пищевых насыщенных жиров.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, триметазидин МВ, физическая нагрузка, жировая нагрузка.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС), обусловленная атеросклерозом, является главной причиной смерти во всех промышленно развитых странах мира, в том числе в России. Исследования последних лет существенно расширили наше представление о механизмах развития ишемии миокарда и атеротромбогенеза.

Провоцировать развитие ишемии миокарда у больного ИБС могут различные факторы, например, физические нагрузки (ФН), стрессовые ситуации. Прием пищи, особенно богатой животными жирами, может вызывать различные гемодинамические и метаболические изменения в миокарде, которые при поражении венечных артерий атеросклерозом приводят к приступу стенокардии (ишемии миокарда).

Постпрандиальная стенокардия как клинический симптом описана W. Heberden (1768) и W. Osler (1897). Постпранди-

альная стенокардия развивается после приема пищи как в состоянии покоя, так и при физическом напряжении. Выполнение больными ИБС острой ФН после еды часто сопровождается более ранним развитием стенокардии, ишемии миокарда и снижением порога болевой чувствительности.

М.Г. Бубнова показала, что за приемом пищевых насыщенных жиров следует постпрандиальная стадия, характеризующаяся нарастанием концентрации триглицеридов (ТГ) в течение длительного времени (до 6 ч) за счет накопления в кровотоке богатых ТГ атерогенных липопротеидов и их ремнантов. Причем наиболее высокий уровень постпрандиальной липемии/гипертриглицеридемии обнаруживается у больных с ангиографически более выраженным атеросклерозом в коронарных артериях.

Установлено, что развитие такой постпрандиальной гипертриглицеридемии сопровождается замедлением скорости кровотока, в том числе в анатомически нор-

Контактная информация: Бубнова Марина Геннадьевна, mbubnova@gnicPM.ru

мальных венечных артериях, что может ухудшать перфузию миокарда и провоцировать его ишемию.

У больных ИБС, выполняющих ФН после еды, более быстро вступает в действие механизм адаптации, при котором преобладают процессы анаэробного энергообеспечения. Это ведет к синтезу незначительного (<10%) количества аденозинтрифосфата (АТФ), поскольку пищевые ТГ в виде жирных кислот (ЖК), активно поступающих из кровотока в кардиомиоциты, менее “эффективный” для них источник энергии, чем глюкоза. При этом ЖК и их метаболиты накапливаются в цитоплазме кардиомиоцитов и могут, во-первых, оказывать цитотоксические эффекты на клеточные мембраны (прежде всего на сарколемму), а во-вторых, разобщать окислительное фосфорилирование в митохондриях (прерывать дыхательную цепь) и снижать синтез АТФ. В результате имеет место нарушение сократимости и структурные повреждения кардиомиоцитов. Таким образом, очевидно, создается “биохимический” базис для развития стенокардии и ишемии миокарда в постпрандиальном периоде.

Актуальным является поиск кардиологических препаратов, уменьшающих степень повреждения миокарда после приема пищи у больного ИБС. Перспективным в этом отношении может быть препарат триметазидин МВ (Предуктал МВ), относящийся к группе метаболических цитопротекторов.

Триметазидин МВ селективно ингибирует β -окисление ЖК за счет блокирования последнего из 4 ферментов этого процесса – длинноцепочечной 3-кетоацил-КоА-тиолазы – и способствует переходу с высокочувствительного окисления ЖК на менее кислородозатратный путь окисления глюкозы. Кроме того, триметазидин МВ препятствует накоплению длинноцепочечных ЖК в митохондриях кардиомиоцитов за счет их включения в липиды сарколеммы, увеличивая тем самым синтез мембранных

фосфолипидов. Всё это приводит к уменьшению внутриклеточного ацидоза, нормализации энергетического метаболизма миокарда и уменьшению проявлений его ишемии. Антиишемический эффект триметазида МВ в постпрандиальных условиях, т.е. после приема пищевых жиров, не изучался.

Целью исследования было изучение влияния стандартной пищевой жировой нагрузки (ЖН) на показатели физической работоспособности (ФРС) и ишемии миокарда, содержания лактата сыворотки крови у больных ИБС, а также возможности их модификации триметазидином МВ.

Материал и методы

В исследование было включено 30 мужчин в возрасте от 35 до 65 лет (средний возраст $59,9 \pm 5,5$ года), страдающих стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса (ФК) и давших письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения в исследование:

- 1) ИБС в виде стенокардии напряжения II–III ФК (по классификации Канадской ассоциации кардиологов, 1976);
- 2) наличие при выполнении пробы с дозированной ФН типичного приступа стенокардии и на ЭКГ депрессии сегмента ST горизонтального или косонисходящего типа ≥ 1 мм, а при безболевого ишемии $\geq 1,5$ мм от изоэлектрической линии на расстоянии 0,08 с от точки J;
- 3) длительность велоэргометрической пробы (ВЭМП) ≥ 3 мин;
- 4) воспроизводимость ВЭМП (отклонение времени до появления депрессии сегмента ST $\leq 20\%$ в двух последовательно выполненных ВЭМП с интервалом 1–2 дня);
- 5) диагноз ИБС подтвержден данными коронароангиографии, и/или наличием постинфарктного кардиосклероза, и/или перенесенными операциями эндоваскулярной и хирургической реваскуляризации

Таблица 1. Клиническая характеристика больных ИБС контрольной и основной групп

Показатели	Основная группа (I) (n = 15)	Контрольная группа (II) (n = 15)
Возраст, годы	58,7 ± 6,4	60,6 ± 5,0
Индекс массы тела, кг/м ²	26,1 ± 3,0	26,9 ± 3,5
Курение, n (%)	8 (53,3)	6 (40)
Артериальная гипертензия в анамнезе, n (%)	12 (80)	13 (86,7)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	8 (53,3)	9 (60)
Аортокоронарное шунтирование или стентирование, n (%)	2 (13,3)	3 (20)
Длительность стенокардии, годы	7,8 ± 5,9	8,9 ± 5,7
II ФК, n (%)	5 (33,3)	6 (40)
III ФК, n (%)	10 (66,7)	9 (60)

Примечание. Различия между группами статистически незначимы.

миокарда и положительными результатами проб с ФН.

После обследования и инструментально-лабораторных исследований больные были рандомизированы на две группы:

– I группа (основная) – получавшие в дополнение к базовой терапии в течение 2 мес препарат триметазидин МВ (Предуктал МВ, Лаборатории Сервье, Франция) в дозе 70 мг/сут (n = 15, средний возраст 58,7 ± 6,4 года);

– II группа (контрольная) – получавшие базисную терапию и наблюдавшиеся в исследовании 2 мес (n = 15, средний возраст 60,0 ± 5,0 лет).

В процессе исследования больные ИБС посещали клинику 3 раза: исходно (визит 1 – начало), через 1 мес (визит 2 – контроль состояния) и через 2 мес (визит 3 – окончание).

Исходно больные двух групп не различались по антропометрическим показателям, факторам риска, характеристикам ИБС

(табл. 1). Больные двух групп также не различались по классам принимаемых лекарственных препаратов (β-адреноблокаторам, антагонистам кальция, нитратам, ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента, антиагрегантам). В исследование включались больные, которые не принимали какие-либо гиполипидемические препараты в течение последних 2 мес.

Для определения индивидуальной толерантности к ФН проводилась ВЭМП (в первой половине дня после легкого завтрака) по непрерывной ступенеобразно возрастающей методике в положении сидя. Скорость педалирования 60 об/мин, начальная мощность 150 кгм/мин (25 Вт) с последующим увеличением на 150 кгм/мин (25 Вт) каждые 3 мин (на каждой ступени) до достижения общепринятых клинических и/или электрокардиографических критериев прекращения нагрузки (ВОЗ, 1973; Аронов Д.М., 1995) или субмаксимальной частоты сердечных сокращений (ЧСС). Во время ВЭМП записывалась ЭКГ во всех стандартных отведениях. Регистрация ЭКГ, ЧСС и уровней артериального давления (АД) производилась непосредственно перед проведением пробы (в покое) и во время нее, в конце 2-й и 3-й минуты каждой ступени нагрузки, а также на ее пике.

Перед проведением ВЭМП за 48 ч больным отменялись β-адреноблокаторы и за 24 ч – антагонисты кальция и нитраты. Перед полной отменой β-адреноблокатора его суточную дозу наполовину уменьшали. При приступах стенокардии больным рекомендовался прием нитроглицерина (НТГ) или нитратов в форме спрея.

Всем больным на следующий день после вышеуказанной (изолированной) ВЭМП проводилась комбинированная нагрузка в виде стандартной пищевой ЖН, через 3 ч после которой выполнялась индивидуальная пороговая ФН на велоэргометре. Комбинированная нагрузка у больных ИБС проводилась также на фоне отмены анти-

ангинальной и антиишемической терапии, как и ВЭМП без предшествующей ЖН.

Стандартная пищевая ЖН выполнялась по модифицированной методике J.R. Patsch: прием натошак в течение 5 мин 20% сливок (из расчета 65 г жира на 1 м² поверхности тела) с 50 г белого хлеба. Количество сливок в среднем составило 444 ± 101 мл. Калорийность ЖН – около 1300 ккал.

Изолированная ФН (ВЭМП без ЖН) и комбинированная нагрузка (ЖН + ФН) проводились больным исходно и через 2 мес лечения и наблюдения. Однако через 2 мес (на визите 3) через 3 ч после ЖН больные выполняли ФН того же исходного уровня (как и на визите 1), т.е. ФН прекращалась при достижении больными исходной мощности ФН или ранее, если имелись клинические и/или ЭКГ-критерии прекращения нагрузки. Это делалось с целью нивелировать влияние уровня ФН на изучаемые показатели ишемии миокарда и биохимические параметры.

При проведении ВЭМП оценивались следующие показатели ишемических изменений миокарда на ЭКГ: динамика сегмента ST, характер его смещения, глубина депрессии ST, время до возникновения депрессии ST ≥ 1 мм и время до ее исчезновения в восстановительном периоде. Глубина депрессии сегмента ST учитывалась во всех 12 отведениях ЭКГ с ее измерением в отведении с максимальным смещением сегмента ST по ишемическому типу.

Двойное произведение (ДП, усл. ед.) рассчитывали по формуле: ЧСС \times систолическое АД /100. Скорость прироста показателей ЧСС, АД и ДП рассчитывали как разницу между показателем на пике ФН и в покое, деленную на продолжительность ФН.

Кровь у больных брали из локтевой вены, содержание лактата в сыворотке крови определяли колориметрическим методом (норма 12–16 мг/дл).

Точки забора и исследования образцов крови: точка 1 – натошак (через 12 ч после последнего приема пищи), т.е. перед ЖН; точка 2 – через 3 ч после ЖН или перед ФН, точка 3 – сразу после ФН и точка 4 – через 6 ч после ЖН и через 3 ч после ФН.

В течение всего времени выполнения изолированной ФН, комбинированной нагрузки и периода наблюдения (6 ч) пациенты не принимали никакой пищи, за исключением воды.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью пакета прикладных программ Statistica for Windows v. 7.0. Для сравнения числовых данных использовали метод дисперсионного анализа ANOVA (для нескольких групп) и t-критерий Стьюдента для двух независимых выборок. Различия между числовыми параметрами, изменяющимися в динамике, определяли с помощью t-критерия Стьюдента или парного критерия Вилкоксона. Непрерывные величины представлены в виде $M \pm SD$. Различия, при которых достоверность была $< 0,05$, рассматривались как статистически значимые.

Результаты и обсуждение

Включенные в исследование больные ИБС II–III ФК обеих групп (основной и контрольной) исходно не различались по основным показателям ФРС (мощности ФН, ее продолжительности, а также ЧСС и уровням АД в покое и на пике ФН).

Как видно из табл. 2, прием больными ИБС (обе группы, n = 30) пищевых насыщенных жиров (в виде 20% сливок) за 3 ч до ВЭМП достоверно уменьшал продолжительность ФН на 8,7% относительно ФН, которую они выполняли без предшествующего приема сливок. Также достоверно снижалась на 11,6% и мощность пороговой ФН. В результате после пищевой ЖН у больных ИБС общий объем выполняемой ими физической работы достоверно снизился на 16,8% по сравнению с таковым

Таблица 2. Влияние пищевой ЖН на основные показатели ФРС и ишемии миокарда при ВЭМП у больных ИБС II–III ФК (обе группы, n = 30, M ± SD)

Показатели	Тесты	
	ФН (ВЭМП)	ЖН + ФН (ВЭМП)
Продолжительность ФН, с	563,6 ± 104,8	514,3 ± 114,1*
Мощность пороговой ФН, Вт	79,2 ± 17,0	70,0 ± 19,0*
Общий объем выполненной работы, кгм	2974,7 ± 942,2	2474,7 ± 969,6*
	На пике ФН	
ЧСС, в 1 мин	114,1 ± 14,7	108,1 ± 16,0
Систолическое АД, мм рт. ст.	171,7 ± 22,7	169,0 ± 24,8
Диастолическое АД, мм рт. ст.	95,6 ± 10,0	94,8 ± 11,6
ДП, усл. ед.	195,9 ± 44,1	186,2 ± 39,2
Время до возникновения депрессии сегмента ST ≥ 1 мм, с	448,8 ± 97,7	401,0 ± 98,6*

* Различия достоверны (p < 0,05).

при ВЭМП без предшествующего приема пищевых жиров.

Выполнение больными меньшей по объему физической работы на фоне ЖН требовало тех же затрат кислорода, что и выполнение большей по объему физической работы без предшествующего приема пищевых жиров. Об этом свидетельствовало отсутствие различий между изолированной ФН и комбинированной нагрузкой (ЖН + ФН) по величине ДП (показатель, косвенно отражающий потребление кислорода миокардом) на пике нагрузки и скорости его прироста в процессе ФН. Также не было отмечено различий между двумя видами нагрузок по уровню АД и ЧСС в покое и на пике ФН.

Ранее в проведенных М.Г. Бубновой исследованиях установлено, что здоровым лицам (без ИБС и при отсутствии атеро-

склероза венечных артерий по данным коронароангиографии) после приема пищевых жиров в отличие от больных ИБС удается сохранять прежний (высокий) уровень ФРС и выполнять ФН той же мощности и продолжительности, как и без предшествующей ЖН. Это связано с тем, что у здоровых лиц кардиореспираторная система имеет потенциальную возможность удовлетворить дополнительно возросшую потребность организма и сердца в кислороде. Выполнение ФН после ЖН у здоровых людей сопровождается повышением максимального потребления кислорода и числа метаболических единиц, возрастанием так называемого кислородного пульса (количество кислорода, доставляемого в ткани за одно сердечное сокращение) (рис. 1). Напротив, у больных ИБС II–III ФК в период выполнения ФН после приема пищевого жира эти показатели достоверно снижаются (см. рис. 1).

Итак, выполнение ФН после приема пищевых насыщенных жиров достаточно кислородозатратный процесс для больных ИБС, у которых кардиореспираторные возможности лимитированы. Это подтверждает и более раннее развитие у них ишемической депрессии сегмента ST при ВЭМП, выполняемой после пищевой ЖН (см. табл. 2). Время до возникновения депрессии сегмента ST ≥ 1 мм при комбинированной нагрузке (ЖН + ФН) сократилось на 10,7%.

Для оценки возможности посредством метаболического цитопротектора – триметазидина МВ – предупредить снижение ФРС и отсрочить появление ишемии миокарда после приема пищевых жиров в работе был проведен сравнительный анализ динамики изучаемых показателей в основной и контрольной группах при изолированной ФН (ВЭМП без ЖН) и комбинированной нагрузке (ЖН + ФН).

В основной группе, в которой больные ИБС в дополнение к базовой терапии принимали триметазидин МВ, через 2 мес от-

мечалось достоверное увеличение на 6,9% продолжительности изолированной ФН, т.е. без ЖН. Это привело к росту у них общего объема выполненной физической работы при данной ФН на 10,7% (табл. 3).

В контрольной группе, где больные ИБС получали только базовую терапию, за 2 мес наблюдения каких-либо изменений в изучаемых показателях ФРС при ВЭМП без ЖН не выявлено (табл. 4).

Согласно протоколу исследования через 2 мес больные ИБС после ЖН должны были выполнять ФН до прежнего (исходного) уровня или прекращать раньше, если имелись клинические и электрокардиографические критерии ее прекращения. Прием триметазида МВ больными ИБС позволил им после пищевой ЖН выполнять прежний объем физической работы при ВЭМП (см. табл. 3). В то же время через 2 мес наблюдения больные контрольной группы после приема пищевых жиров выполняли ФН достоверно меньшей продолжительности, чем исходно (см. табл. 4). При этом отмечалось снижение ДП на пике ФН на 8,8% и снижение скорости прироста ДП в ответ на ФН на 19,2%.

В основной группе у больных ИБС на фоне двухмесячного лечения триметазидином МВ произошло достоверное увеличение на 8,1% средней продолжительности изолированной ВЭМП (без ЖН) до возникновения на ЭКГ ишемической депрессии сегмента ST ≥ 1 мм (табл. 5), причем этот положительный эффект отмечался при большем общем объеме выполняемой физической работы больными через 2 мес. У больных данной группы при этой нагрузке также выявлялось достоверное уменьшение глубины ишемической депрессии сегмента ST на 7,7% и сокращение времени до ее исчезновения на ЭКГ в восстановительном периоде на 34,8%.

В контрольной группе в отличие от основной положительной динамики показателей, отражающих развитие ишемии миокарда в период выполнения острой ФН

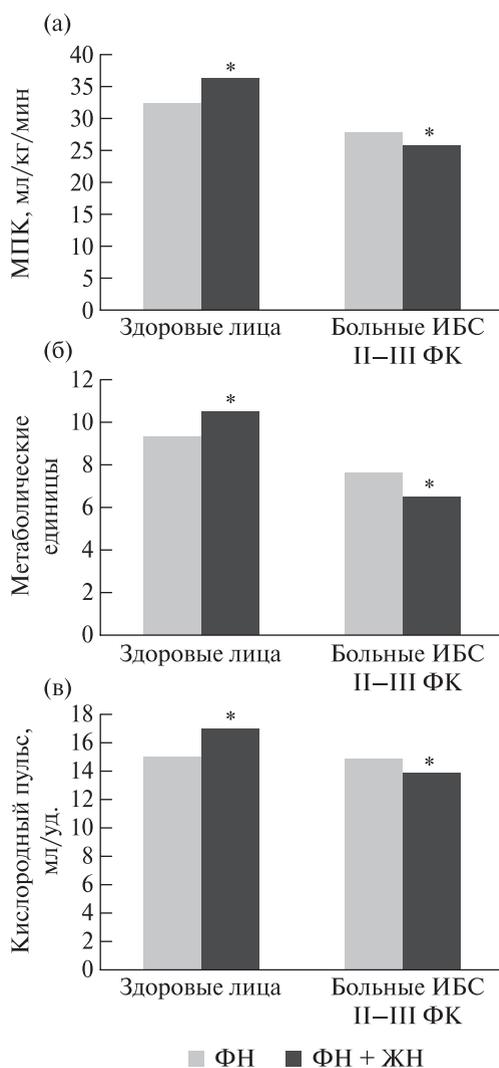


Рис. 1. Влияние пищевой ЖН на показатели газообмена в период выполнения ФН здоровыми лицами и больными ИБС II–III ФК. а – максимальное потребление кислорода (МПК); б – метаболические единицы; в – кислородный пульс. * $p < 0,05$. (По Chung W.-Y. et al., 2002.)

(при ВЭМП без ЖН), за двухмесячный период наблюдения не отмечено (см. табл. 5).

Анализ показателей ишемии миокарда по ЭКГ при ВЭМП, выполняемой после ЖН, показал, что после лечения триметазидином МВ зафиксировано достоверное увеличение средней продолжительности

Таблица 3. Динамика основных показателей ФРС при ФН без пищевой ЖН и после нее у больных ИБС II–III ФК основной группы (n = 15) через 2 мес лечения триметазидином МВ (M ± SD)

Показатели	Визиты	
	исходно	через 2 мес
При изолированной ФН (без ЖН)		
Продолжительность ФН, с	580,5 ± 88,4	620,8 ± 71,1*
Мощность пороговой ФН, Вт	81,7 ± 14,8	85,7 ± 16,2
Общий объем выполненной работы, кгм	3097,4 ± 850,3	3427,2 ± 748,3*
При комбинированной нагрузке (ЖН + ФН)		
Продолжительность ФН, с	498,2 ± 110,7	494,4 ± 111,1
Мощность пороговой ФН, Вт	70,0 ± 16,9	69,9 ± 17,5
Общий объем выполненной работы, кгм	2454,4 ± 866,6	2415,9 ± 870,8

* Различия достоверны (p < 0,05).

Таблица 4. Динамика основных показателей ФРС при ФН без пищевой ЖН и после нее у больных ИБС II–III ФК контрольной группы (n = 15) через 2 мес наблюдения (M ± SD)

Показатели	Визиты	
	исходно	через 2 мес
При изолированной ФН (без ЖН)		
Продолжительность ФН, с	546,7 ± 119,8	577,5 ± 101,2
Мощность пороговой ФН, Вт	76,7 ± 20,0	78,8 ± 17,2
Общий объем выполненной работы, кгм	2852,0 ± 1040,9	3039,4 ± 968,7
При комбинированной нагрузке (ЖН + ФН)		
Продолжительность ФН, с	530,5 ± 119,0	521,1 ± 123,1*
Мощность пороговой ФН, Вт	70,0 ± 21,5	69,2 ± 20,8
Общий объем выполненной работы, кгм	2533,5 ± 1087,0	2483,2 ± 948,8
ДП на пике ФН, усл. ед.	192,8 ± 47,6	175,8 ± 42,8*

* Различия достоверны (p < 0,05).

Таблица 5. Динамика показателей ишемии миокарда при ФН без пищевой ЖН и после нее у больных ИБС II–III ФК основной (n = 15) и контрольной (n = 15) групп через 2 мес наблюдения (M ± SD)

Показатели	Визиты	Основная группа		Контрольная группа	
		ФН	ФН + ЖН	ФН	ФН + ЖН
Время до возникновения депрессии сегмента ST ≥1 мм, с	Исходно	461,5 ± 115,9	384,0 ± 93,0	436,0 ± 131,2	418,0 ± 104,2
	Через 2 мес	498,5 ± 113,4*	408,0 ± 122,6*	400,0 ± 123,6	387,7 ± 87,0*
Глубина депрессии сегмента ST на пике ФН, мм	Исходно	1,3 ± 0,4	1,2 ± 0,3	1,4 ± 0,4	1,3 ± 0,4
	Через 2 мес	1,2 ± 0,3*	1,2 ± 0,3	1,5 ± 0,5	1,3 ± 0,4
Время до исчезновения депрессии сегмента ST ≥1 мм, с	Исходно	230,0 ± 157,4	230,0 ± 179,7	170,8 ± 84,3	180,0 ± 106,8
	Через 2 мес	150,0 ± 78,9*	158,2 ± 61,6*	193,3 ± 122,9	180,0 ± 116,2

* Различия показателей “исходно” и “через 2 мес” внутри группы достоверны (p < 0,05).

ВЭМП до возникновения ишемической депрессии сегмента ST ≥1 мм на 6,3% (см. табл. 5). Также у больных основной группы наблюдалось более быстрое исчезновение этой депрессии в восстановительном периоде (на 31,2%) по сравнению с исходным результатом (т.е. на визите 1).

Напротив, в контрольной группе через 2 мес наблюдения при комбинированной нагрузке произошло уменьшение продолжительности ФН вследствие более раннего (на 7,3%) появления депрессии сегмента ST ишемического характера, чем при исходной нагрузке (см. табл. 5).

Как уже говорилось, прием пищевых жиров ведет к повышению в крови уровня ТГ, а следовательно, и концентрации ЖК как в крови, так и в цитоплазме кардиомиоцитов. Усиление окисления ЖК тормозит окисление пирувата в митохондриях, и вклад глюкозы в образование АТФ значительно снижается. Нарушение окисления глюкозы в митохондриях лежит в основе снижения способности миокарда противостоять ишемическому повреждению клеток. Прием пищи, особенно жирной, можно рассматривать как “стрессовую” нагрузку, повышающую потребность организма в кислороде. Последующая острая ФН у больных ИБС в еще большей степени повышает потребность миокарда в кислороде, увеличивает анаэробный метаболизм, ухудшает тканевую оксигенацию и значительно ускоряет наступление ишемии миокарда.

Подавление триметазидином МВ β -окисления ЖК в условиях ишемии более чем в 2 раза увеличивает скорость окисления глюкозы. В связи с тем, что синтез АТФ при окислении глюкозы происходит с меньшим расходом кислорода по сравнению с таковым при окислении ЖК, можно говорить о том, что триметазидин МВ оптимизирует расход кислорода в условиях ишемии миокарда.

Итак, очевидно, что наступление анаэробного порога (перехода с аэробного пути энергообеспечения на анаэробный путь), сопряженного с развитием метаболического ацидоза (накоплением кислых гликолитических метаболитов – лактата и пирувата) и ишемии миокарда в постпрандиальный период, после лечения триметазидином МВ можно ожидать при больших ФН. Об этом свидетельствует и динамика содержания в сыворотке крови лактата (аниона молочной кислоты).

Исходно в состоянии покоя у больных ИБС II–III ФК отмечено повышение концентрации лактата в сыворотке крови до $17,5 \pm 6,1$ мг/дл в основной группе и до

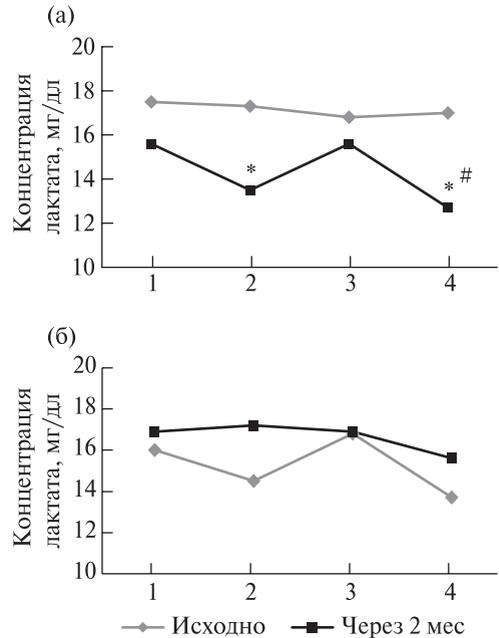


Рис. 2. Концентрация лактата в сыворотке крови натощак, после ЖН и ФН: динамика за 2 мес в основной (на фоне триметазидина МВ) (а) и контрольной (б) группах. 1 – натощак, 2 – через 3 ч после ЖН и перед ФН, 3 – сразу после ФН, 4 – через 6 ч после ЖН и через 3 ч после ФН. * $p < 0,05$ – сравнение с предыдущим значением; # $p < 0,05$ – сравнение со значением натощак.

$16,0 \pm 5,3$ мг/дл в контрольной группе. В условиях недостаточного поступления кислорода лактат, образующийся из пирувата, не утилизируется кардиомиоцитами, а секретируется в кровь. Увеличение концентрации лактата в крови в отсутствие значительной ФН является одним из ранних признаков активации гликолиза в кардиомиоцитах и наличия ишемии миокарда. Важно отметить, что на визите 1 (исходно) концентрация лактата в сыворотке крови в обеих группах не изменялась ни в ответ на ЖН, ни в ответ на ФН, оставаясь на повышенном уровне (рис. 2).

На фоне приема триметазидина МВ (через 2 мес) отмечено достоверное снижение

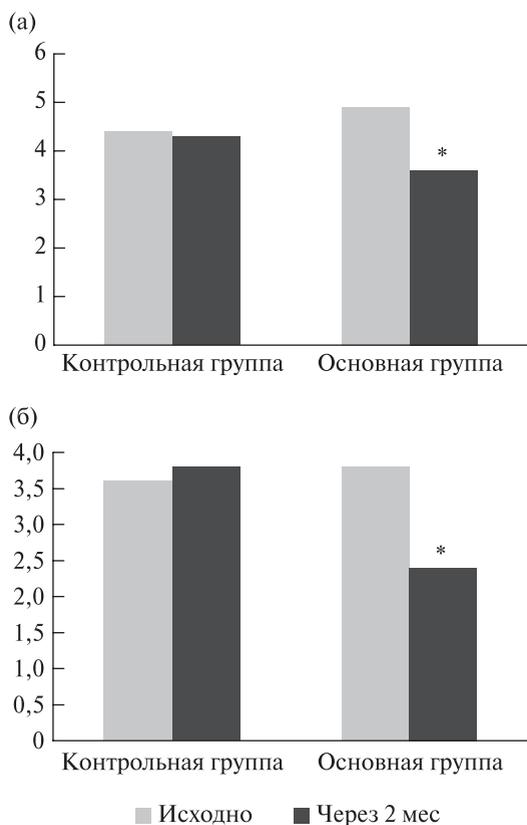


Рис. 3. Количество приступов стенокардии в сутки (а) и принятого НТГ в сутки (б) у больных ИБС II–III ФК: динамика за 2 мес в основной (на фоне триметазидина МВ) и контрольной группах. * $p < 0,05$ – сравнение между показателями “исходно” и “через 2 мес”.

на 13,5% концентрации лактата в сыворотке крови через 3 ч после ЖН с его адекватным повышением в ответ на ФН (на 13,5% от уровня на 3-м часу ЖН) и последующим снижением на 18,6% от исходного показателя к 3-му часу после ФН, т.е. к 6-му часу после ЖН. Наблюдаемое повышение концентрации лактата в ответ на ФН прежде всего соотносится с активацией анаэробного гликолиза и развитием ишемии миокарда.

Итак, если до лечения триметазидином МВ содержание лактата в сыворотке крови колебалось в повышенных пределах – от $17,5 \pm 6,1$ мг/дл натощак до $17,0 \pm 9,6$ мг/дл

к 6-му часу от начала проведения ЖН и ФН, то после лечения выявлялось достоверное снижение концентрации лактата с $15,6 \pm 3,8$ до $12,7 \pm 5,6$ мг/дл соответственно.

Напротив, в контрольной группе через 2 мес наблюдения уровень лактата в крови натощак и в период воздействия ЖН и ФН не изменялся и оставался на изначально повышенных значениях (см. рис. 2).

Снижение содержания лактата в сыворотке крови на фоне ЖН (в период высокой концентрации ТГ/ЖК в крови), очевидно, свидетельствует о восстановлении на фоне приема триметазидина МВ энергетического обмена в кардиомиоцитах, что позволяет клеткам миокарда активно потреблять лактат. Можно полагать, что триметазидин МВ в условиях ЖН не позволяет активно образующимся ЖК полностью подавлять окисление глюкозы и лактата, а также доминировать на 100% в синтезе АТФ в митохондриях кардиомиоцитов. Окисление энергетических субстратов в митохондриях кардиомиоцитов на фоне приема триметазидина МВ поддерживается в динамическом равновесии, а это позволяет миокарду эффективно приспосабливаться к быстро меняющимся внешним условиям (воздействиям) и сохранять энергетический обмен на уровне, требуемом для нормального функционирования сердца.

Возможность триметазидина МВ предупредить или снизить выраженность метаболического ацидоза – одного из основных механизмов клеточного повреждения – и тем самым повышать резистентность кардиомиоцитов к гипоксии показана в ряде работ. По мнению ряда авторов, именно такое действие триметазидина МВ – предупреждение развития метаболического ацидоза – играет ведущую роль в его антиишемическом эффекте.

В исследовании на основании проведенного анализа динамики приступов стенокардии и количества потребляемых для их купирования таблеток НТГ за сутки по дневникам, заполняемым больными ИБС

на каждом визите в клинику, была подтверждена антиангинальная эффективность триметазида МВ.

Как видно из рис. 3, у больных основной группы за период двухмесячного приема триметазида МВ (в дозе 70 мг/сут) произошло достоверное уменьшение на 26,5% приступов стенокардии за сутки по сравнению с показателями больных контрольной группы. На фоне приема триметазида МВ также отмечалось достоверное уменьшение на 36,8% количества потребления таблеток НТГ в сутки, принимаемых для купирования приступа стенокардии. В контрольной группе этот показатель значимо не изменился: исходно количество потребляемых таблеток НТГ в сутки было $3,6 \pm 2,0$ и через 2 мес наблюдения — $3,8 \pm 1,9$ ($p > 0,05$).

Заключение

Результаты исследования показали, что прием пищевых жиров (даже за 3 ч до проведения острой ФН) больными ИБС II–III ФК снижает их толерантность к ФН и способствует более быстрому развитию стенокардии и ишемии миокарда.

Прием триметазида МВ (в дозе 70 мг/сут) в течение 2 мес повышает толерантность к ФН, выполняемой после приема атерогенных пищевых жиров. Заметный антиишемический эффект триметазида МВ у больных ИБС II–III ФК подтвержден при изолированной пороговой ФН (без предшествующей ЖН) и выявлен при проведении ФН после приема пищевых жиров, т.е. при комбинированной нагрузке (ЖН + ФН). Это может быть связано, в частности, с возможностью триметазида МВ предупреждать развитие метаболического ацидоза и снижать его выраженность в период, следующий за избыточным приемом насыщенных жиров (отмечено снижение постпрандиальной концентрации лактата в сыворотке крови).

Таким образом, речь идет о способности триметазида МВ (Предуктала МВ) у больных ИБС II–III ФК повышать толерантность к ФН и предупреждать развитие постпрандиальной стенокардии и ишемии миокарда, следующих за приемом пищевых насыщенных жиров.

Рекомендуемая литература

- Асташкин Е.И., Глезер М.Л.* Фармакологическая регуляция обмена энергетических субстратов в кардиомиоцитах при патологических состояниях, связанных с ишемией // Кардиоваск. тер. и профилактик. 2006. № 5 (7). С. 112–123.
- Бубнова М.Г.* Влияние алиментарной жировой нагрузки на показатели газообмена и физическую работоспособность у здоровых и больных ИБС // Кардиология. 1993. № 4. С. 5–7.
- Бубнова М.Г.* Различный путь метаболизма пищевого жира у здоровых и больных коронарной болезнью сердца при нормо- и гиперлипидемии IIa, IIb и IV типов. Типы ответных реакций липид-транспортной системы на тест с жировой нагрузкой // Кардиоваск. тер. и профилактик. 2004. № 3 (2). С. 59–66.
- Бубнова М.Г., Перова Н.В., Аронов Д.М., Мазеев В.П.* Связь уровня липемии после жировой нагрузки с выраженностью атеросклероза коронарных артерий // Тер. архив. 2004. № 6. С. 62–67.
- Оганов Р.Г., Шальнова С.А., Деев А.Д.* Оценка управлением риска сердечно-сосудистых заболеваний для населения России // Кардиоваск. тер. и профилактик. 2004. № 4. С. 4–11.
- Chung W.-Y., Sohn D.-W., Kim Y.-J. et al.* Absence of postprandial surge in coronary blood flow distal to significant stenosis: a possible mechanism of postprandial angina // J. Am. Coll. Cardiol. 2002. V. 40. P. 1976–1983.
- Cowley A.J., Fullwood L.J., Staner K. et al.* Postprandial worsening of angina: all due to changes in cardiac aet put // Br. Heart J. 1999. V. 66. P. 147–150.
- El Bannani H., Bernard M., Baertz D.* Changes in intracellular sodium and pH during ischemia-reperfusion are attenuated by trimetazidine: com-

- parison between low- and zero-flow ischemia // *Cardiovasc. Res.* 2000. V. 47. P. 688–696.
- Figueras J., Slugh B., Gans W. et al.* Hemodynamic and electrocardiographic accompaniments of resting postprandial angina // *Br. Heart J.* 1979. V. 42. P. 403–409.
- Jason M.R., Hardman A.E.* Postprandial lipemia: effects of exercise and restriction of energy intake compared // *Am. J. Clin. Nutr.* 2000. V. 71. № 2. P. 465–471.
- Kantor P.E., Lucien A., Kozar R., Lopaschuk G.D.* The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase // *Circ. Res.* 2000. V. 86. № 5. P. 580–588.
- Kelbaek H., Gjørup T., Christensen N.J. et al.* Central hemodynamic changes after ingestion of a meal in patients with coronary artery disease // *Arch. Intern. Med.* 1989. V. 149. № 2. P. 363–365.
- Patsch J.R., Varlin J.B., Scolt L.W. et al.* In verge relationship between levels of high density lipoprotein and magnitude of postprandial lipemia // *Proc. Nat. Acad. Sci USA.* 1983. P. 80. P. 1449–1453.
- Rajkumar C., Simpson H., Jennings G.L., Dart A.M.* Postprandial silent ischaemia following a fatty meal in patients with recently diagnosed coronary artery disease // *J. Hum. Hypertens.* 2000. V. 14. P. 391–394.
- Randle P.J., Newscholme E.A., Garland P.B.* Regulation of glucose uptake by muscle. Effects of fatty acids, ketone bodies and pyruvate and alloxan diadetes and starvation, on the uptake and metabolic fate of glucose in rat heart and diaphragm muscles // *Biochem. J.* 1964. V. 93. P. 652–665.
- Stanley W.C.* Partial fatty acid oxidation inhibitors for stable angina // *Expert Opin. Investig. Drugs.* 2002. V. 11. № 5. P. 615–629.
- Stanley W.C., Marzilli M.* Metabolic therapy in the treatment of ischaemic heart disease: the pharmacology of trimetazidine // *Fund. Clin. Pharmacol.* 2003. V. 17. № 2. P. 133–145.
- Stremmel W., Pohl L., Ring A., Herrmann T.* A new concept of cellular uptake and intracellular trafficking of long-chain fatty acids // *Lipids.* 2001. V. 36. P. 981–989.
- Wojtezak L., Schonfeld P.E.* Effect fatty acid on energy coupling process in mitochondria // *Biochim. Biophys. Acta.* 1993. V. 1183. P. 41–57.

Preductal MR in Treatment of Postprandial Angina Pectoris in Coronary Artery Disease Patients

M.G. Bubnova, D.M. Aronov, and A.S. Salmanova

We studied influence of standard diet fat load on parameters of physical work capacity and myocardial ischemia in coronary artery disease (CAD) patients, as well as possibility of its modification by trimethazidine MR. We demonstrated that in CAD patients with II and III functional class trimethazidine MR may increase tolerance to physical exertion, and may prevent both postprandial angina pectoris and myocardial ischemia following intake of dietary saturated fat.

Key words: coronary artery disease, trimethazidine MR, physical exertion, fat load.