

ВЛИЯНИЕ ЭНАЛАПРИЛА И ТРИМЕТАЗИДИНА НА ИШЕМИЧЕСКОЕ ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЕ МИОКАРДА

Гузель Агзамовна Мухаметшина¹, Рафик Галимзянович Сайфутдинов²

¹Республиканская клиническая больница № 3 (главврач — канд. мед. наук А.Р. Абашев),

²кафедра терапии №1 (зав. — проф. Р.Г. Сайфутдинов) Казанской государственной медицинской академии последипломного образования,
e-mail:rgsbancorp@mail.ru

Реферат

Выявлен феномен ишемического прекондиционирования у больных стенокардией напряжения ФК I-III методом парной велоэргометрии. Изучено влияние эналаприла и триметазидина на феномен ишемического прекондиционирования. Проведена оценка препаратов на данный феномен.

Ключевые слова: ишемическое прекондиционирование, стенокардия напряжения, велоэргометрия, эналаприл, триметазидин.

В настоящее время известен феномен ишемического прекондиционирования (ИП), выражающийся повышением устойчивости органа к ишемии, возникающий после одного или нескольких кратковременных эпизодов ишемии/реперфузии. [1]. Впервые он был описан С.Е. Murry, R.B. Jennings, K.A. Reimer в 1986 г. [9]. Наряду со значительным количеством экспериментальных работ по изучению данного феномена, расширяются границы и клинических исследований [4]. Последние дают основание полагать, что ИП встречается у людей, страдающих ИБС [7]. Подтверждением этого являются результаты изучения кардиомиоцитов человека после ишемии-реперфузии, пост-ишемическое влияние ангиопластики, феномены «перехаживания» (walk through angina) и «разминки» (warm-up) [15, 16], изучение феномена методом парных нагрузочных тестов [2, 5]. Специалисты в области функциональной диагностики встречаются с явлениями, которые можно объяснить с позиции феномена ИП, что показано на примере нагрузочной функциональной пробы, демонстрирующей феномен «walk-through» [13]. По велоэргометрическим нагрузочным пробам можно количественно оценивать резерв адаптации у конкретного больного. Так, выявлено уменьшение ишемических электрокардиографических проявлений в виде смещения сегмента ST у пациен-

тов, которые после начального нагрузочного тестирования в течение 30 минут занимались ходьбой. После 20 минут отдыха проводилось повторное нагрузочное тестирование больных, причем «двойное произведение» было выше при втором тестировании.

Показана принципиальная возможность использования серийных нагрузочных проб в качестве модели ИП у больных стенокардией напряжения и безболевой ишемией миокарда (БИМ). Показано, что серийная нагрузочная проба может служить достаточно эффективной моделью ИП. У лиц с БИМ «прерывистая» ишемия обладает более выраженным прекондиционирующим эффектом.

В последнее время уделяется внимание фармакологическому прекондиционированию (ФП) — способности ряда лекарственных препаратов стимулировать или ингибировать процесс прекондиционирования. Существуют разные мнения о влиянии триметазидина и ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) на ИП. Одни авторы считают, что триметазидин потенцирует ИП [3], другие — ингибирует [8]. Придается значение SH-группам в составе иАПФ. Препарат, содержащий SH-группу, — каптоприл оказывает положительный эффект на ИП [11], а не содержащий — эналаприл, наоборот [17], хотя в одной из экспериментальных работ доказано потенцирующее действие последнего [10].

Целью работы являлась оценка влияния эналаприла и триметазидина на феномен ИП сердца.

Феномен ИП изучен у 51 больного со стабильной стенокардией ФК I-III. ФК I была у одного человека, ФК II — у 27, ФК III — у 21; безболевая форма ишемии — у 2 (средний возраст — 53,6±1,29 года). Средний возраст 39 мужчин составлял

51,6±1,26 года, 12 женщин — 60,1±2,08. Всем им была проведена парная велоэргометрия (ВЭМ) по протоколу Bruce. До этого отменяли нитраты пролонгированного действия за 24 часа, β-адреноблокаторы, антагонисты кальция — как минимум за 2 суток. Больные продолжали принимать аспирин.

Выделены 3 группы пациентов: в 1-й (7 чел.) принимали триметазидин в дозе 70 мг/сут в течение одного месяца (у 4 была ФК II, у 2 — ФК III, у одного — без-

болевая форма ишемии), во 2-й (28 чел.) — эналаприл в дозе 10 мг/сут в течение одного месяца (у 15 была ФК II, у 13 — ФК III), в 3-й (16 чел.) — данные препараты не получали (у одного была ФК I, у 8 — ФК II, у 7 — ФК III). Проведена сравнительная оценка показателей парной ВЭМ между данными группами (табл. 1–6).

Статистическую обработку производили с использованием пакета программ Microsoft Excell. Определяли стандартные статистические параметры: средние ариф-

Таблица 1

Результаты парной ВЭМ, проводившейся на чистом фоне (n=16)

Показатели	ВЭМ 1	ВЭМ 2	%	p
Время начала депрессии	399,8±39,3	365±41,6	↓9	>0,05
Время продолжительности депрессии ST	292,7±29,1	199,3±30,2	↓31	<0,05
Продолжительность восстановительного периода	514,8±38,2	408,8±31,7	↓20	<0,05
ДП	226±10,7	220,5±10,4	↓3	>0,05
Степень нагрузки	2,9±0,2	3,2±0,2	↑10	>0,05

Таблица 2

Результаты парной ВЭМ на фоне приема триметазидина (n=7)

Показатели	ВЭМ 1	ВЭМ 2	%	p
Время начала депрессии	363,0±49,6	408,7±41,6	↑12	>0,05
Время продолжительности депрессии ST	360,2±53,3	199,7±49,8	↓45	<0,01
Продолжительность восстановительного периода	677,5±46,6	398,4±31,2	↓41	<0,01
ДП	203,7±4,5	190,0±3,1	↓6	<0,05
Степень нагрузки	2,4±0,4	2,7±0,3	↑13	>0,05

Таблица 3

Результаты парной ВЭМ, проводимой на фоне приема эналаприла (n=28)

Показатели	ВЭМ 1	ВЭМ 2	%	p
Время начала депрессии	363,1±30,3	403,7±31,6	↑11	>0,05
Время продолжительности депрессии ST	302,5±30,8	209,2±28,7	↓30	<0,05
Продолжительность восстановительного периода	538,2±29,7	402,5±25,2	↓25	<0,01
ДП	217,3±5,1	212,6±3,2	↓2	>0,05
Степень нагрузки	2,5±0,17	2,8±0,17	↑12	>0,05

Таблица 4

Результаты парной ВЭМ, проводимой на чистом фоне (а) и на фоне приема триметазидина (б)

Показатели	ВЭМ 1 (а)	ВЭМ 1 (б)	%	p	ВЭМ 2 (а)	ВЭМ 2 (б)	%	p
Время начала депрессии	399,8±39,3	363±49,6	↓9	>	365±41,6	408,7±41,6	↑19	>
Время продолжительности депрессии ST	292,7±29,1	360,2±53,3	↑23	>	199,3±30,2	199,7±49,8	↑0,2	>
Продолжительность восстановительного периода	514,8±38,2	677,5±46,6	↑32	**	408,8±31,7	398,4±31,2	↓2,5	>
ДП	226±10,7	203,7±8,1	↓10	*	220,5±10,4	190±9,5	↓14	*
Степень нагрузки	2,9±0,2	2,4±0,4	↓17	>	3,2±0,2	2,7±0,3	↓15	>

* p<0,05, ** <0,01.

Таблица 5

Результаты парной ВЭМ, проводимой на чистом фоне (а) и на фоне приема эналаприла (б)

Показатели	ВЭМ 1 (а)	ВЭМ 1 (б)	%	р	ВЭМ 2 (а)	ВЭМ 2 (б)	%	р
Время начала депрессии	399,8±39,3	363,1±30,3	↓9	>	365±41,6	403,7±31,6	↑10	>
Время продолжительности депрессии ST	292,7±29,1	302,5±33,8	↑3	>	199,3±30,2	209,2±31,7	↑5	>
Продолжительность восстановительного периода	514,8±38,2	538,2±29,7	↑4,5	>	408,8±31,7	402,5±25,2	↓1,5	>
ДП	226±10,7	217,3±9,2	↓4	>	220,5±10,4	212,6±8,9	↓4,6	>
Степень нагрузки	2,9±0,2	2,5±0,17	↓14	>	3,2±0,2	2,8±0,17	↓22,5	>

> недостоверно, * <0,05, ** <0,01.

Таблица 6

Результаты парной ВЭМ на фоне приема (А) триметазидина (n=7) и (Б) эналаприла (n=28)

Показатели	А		Б		р
	ВЭМ 1	ВЭМ 2	ВЭМ 1	ВЭМ 2	
Время начала депрессии	363,0±49,6	408,7±41,6	363,1±30,3	403,7±31,6	>0,05
Время продолжительности депрессии ST	360,2±53,3	199,7±49,8	302,5±30,8	209,2±28,7	>0,05
Продолжительность восстановительного периода	677,5±46,6	398,4±31,2	538,2±29,7	402,5±25,2	>0,05
ДП	203,7±4,5	190,0±3,1	217,3±5,1	212,6±3,2	<0,05
Степень нагрузки	2,4±0,4	2,7±0,3	2,5±0,17	2,8±0,17	>0,05

р – между ВЭМ 1 и ВЭМ 2.

метические (М) значения с ошибкой средней (m): $M \pm m$; стандартное отклонение при нормальном распределении с помощью t-критерия Стьюдента; при проверке гипотез для выборок, не имеющих нормального распределения, с помощью теста Уилкоксона (χ^2), критерия Фишера. Показатели считали значимыми при $p < 0,05$.

Прием эналаприла и триметазидина потенцирует феномен ИП. При этом последний действует сильнее, сокращая время продолжительности депрессии на 45% ($p < 0,05$), и время восстановительного периода на 41% ($p < 0,01$), по сравнению с таковыми у пациентов, не получавших данный препарат (соответственно 35% и 20%), он же уменьшает в 2 раза ДП (двойное произведение – ЧССЧАД сист/100).

Так же благоприятно влияет на феномен ИП и эналаприл, однако его эффективность слабее, что проявлялось в том, что время продолжительности депрессии сегмента ST практически не отличалось от такового в группе пациентов, не принимавших данный препарат (30% и 31%; $p > 0,05$), несколько уменьшалось время восстановительного периода (соответственно 25% и 20%; $p < 0,05$).

При сравнении влияния триметазидина

и эналаприла первый более эффективно влиял на ИП. Время продолжительности депрессии сегмента ST на его фоне было меньше на 45%, продолжительность восстановительного периода сокращалась на 41% по сравнению с таковыми при эналаприле (соответственно 30% и 25%), в 3 раза уменьшалась ДП ($p < 0,05$).

Все большее внимание исследователей привлекает возможность воспроизведения ИП миокарда у человека с помощью фармакологических препаратов. Известно, что некоторые вещества стимулируют запуск механизмов, вовлеченных в ИП [10]. Это вызывает изменения метаболизма клетки, проявляющиеся устойчивостью к повторному эпизоду ишемии. Основные работы в этом направлении были экспериментальными. По нашим данным видно, что оба препарата потенцируют ИП, но триметазидин действует более эффективно, чем эналаприл. иАПФ обладают как кардиопротективными, так и антиаритмическими эффектами, что нашло свое подтверждение в многочисленных экспериментальных и клинических работах [12, 14].

Триметазидин проявляет свои кардиопротективные свойства посредством оп-

тимизации метаболизма глюкозы, открывая K^+ -АТФ-каналы, снижая потребление свободных жирных кислот, блокируя 3-кетоацетил-КоА-тиолазу, что уменьшает внутриклеточный ацидоз, сохраняет ионный гомеостаз, улучшает состояние клеточных мембран и повышает устойчивость миокарда к ишемии [6].

Таким образом, задачей фармакологов и клиницистов является дальнейшее изучение механизма лекарственного preconditionирования, так как при стенокардии это будет способствовать профилактике инфаркта миокарда, а при развитии последнего — ограничению зоны некроза и уменьшению возникновения различных форм аритмий, при кардиохирургических вмешательствах — уменьшению ишемии сердца. В то же время лекарства, снижающие устойчивость миокарда к повреждающему действию нарушения коронарного кровотока, рекомендовать в подобных случаях не будут.

ЛИТЕРАТУРА

1. Атрощенко Е.С. Новые ишемические синдромы — новая цель для кардиолога // Сердце. — 2006. — № 2. — С. 73–78.
2. Ковальчук Ю.А., Русецкая В.Г., Сидоренко Г.И. Возможности парных велоэргометрических проб в оценке функционального состояния сердечно-сосудистой системы у больных ИБС с приступами стенокардии напряжения // Кардиология. — 1987. — № 27. — С. 40–43.
3. Кремнева А.В., Абатурова О.В., Шалаев С.В. Триметазидин: механизмы действия и результаты контролируемых исследований у больных ишемической болезнью сердца // Кардиоваскул. тер. и профил. Научно-практич. реценз. мед. журн. — 2005. — № 2. — С. 99–107.
4. Сайфутдинов Р.Г., Галлямов Н.В. Ишемическое preconditionирование и агрегация тромбоцитов // Казанский мед. ж. — 2006. — № 6. — С. 420–423.
5. Сидоренко Г.И. Новые перспективы и возможности парных нагрузочных проб. /Под ред. Г.И. Сидоренко. В кн.: Инструментальные методы исследования в кардиологии. — Минск, 1994.
6. Blardi P., de Lalla A., Volp L., Auteri A. Increase of adenosine plasma levels after oral trimetazidine: a pharmacological preconditioning? // Pharmacol. Res. — 2002. — Vol. 45. — P. 69–72.
7. Cochen M.V., Downey J.M. Myocardial preconditioning promises to be a novel approach to the treatment of ischemic

heart disease // Annu. Rev. Med. — 1996. — Vol. 47. — P. 21–29.

8. Minners J., van de Bos E.J., Yellon D.M. Dinitrophenol, cyclosporine A, and trimetazidine modulate preconditioning in the isolated rat heart: support for a mitochondrial role in cardioprotection // Cardiovasc. Res. — 2000. — Vol. 47. — P. 68–73.

9. Murry C.E., Jennings R.B., Reimer K.A. Preconditioning with ischemia: A delay of lethal cell injury in ischemic myocardium // Circulation. — 1986. — Vol. 74. — P. 124–136.

10. Nokano A., Cohen M.V., Downey J.M. Ischemic preconditioning: from basic mechanisms to clinical applications // Pharmacol. Ther. — 2000. — Vol. 86. — P. 263–275.

11. Olmez E., Birincioglu M., Aksoy T. et al. Effects of captopril on ischaemia-reperfusion-induced arrhythmias in an in vivo rat model // Pharmacol. Res. — 1995. — 32(1-2) — P. 37–41.

12. Pfeffer J.M., Pfeffer M.A., Braunwald E. Influence of chronic captopril therapy on the infarcted left ventricle of the rat // Circ Res. — 1985. — Vol. 57. — P. 84–95.

13. Roskamm H., Reindell H. Definition und For men der Angina pectoris. Herzkranheiten. — Berlin: Springer — Verlag. — 1989. — P. 931–936.

14. Sweet C.S., Emmert S.E., Steinberg I.I. Increased survival in rats with congestive heart failure treated with enalapril // J. Cardiovasc. Pharmacol. — 1987. — Vol. 10. — P. 636–642.

15. Tomal F., Grea F., Danesif A. Effect of A₁ adenosine receptor blockade on the warm-up phenomenon. Abstract XVII-th Congress of the ESC-Amsterdam. — 1995. — P. 2843.

16. Tzivoni D., Maybaum S., Bloch N., Ilan M. «Walk through ischemia» is due to myocardial preconditioning. Abstracts XVII-th Congress of the ESC-Amsterdam. — 1995. — P. 267.

17. Van Gilst W.H., De Graeff P.A. Reduction of reperfusion arrhythmias in the ischemic isolated rat heart by angiotensin converting enzyme inhibitors: a comparison of captopril, enalapril, and HOE 498 // J. Cardiovasc. Pharmacol. — 1986. — Vol. 8. — P. 722–728.

Поступила 10.09.08.

EFFECTS OF ENALAPRIL AND TRIMETAZIDINE ON ISCHEMIC PRECONDITIONING OF MYOCARDIUM

G.A. Mukhametshina, R.G. Saifutdinov

Summary

Revealed was the phenomenon of ischemic preconditioning in patients with angina pectoris of I-3 functional class by using paired bicycle ergometer. The influence of enalapril and trimetazidine on the phenomenon of ischemic preconditioning was studied. Carried out was an assessment of medications for this phenomenon.