

ВЛИЯНИЕ ТРИМЕТАЗИДИНА НА ПОКАЗАТЕЛИ ТРАНСМИТРАЛЬНОГО КРОВОТОКА У БОЛЬНЫХ С ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Ю.Н. Федулаев^{1*}, Н.С. Павлюченко¹, Т.В. Пинчук¹, С.Х. Галачиева²,
А.А. Козина², В.Н. Рыженков²

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова.
117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1

² Городская клиническая больница №13. 115280, г. Москва, ул. Велозаводская, 1/1

Цель. Изучить влияния триметазида на диастолическую дисфункцию левого желудочка у пациентов с сочетанием ишемической болезни сердца (ИБС) и артериальной гипертензии (АГ).

Материал и методы. 154 пациента с сочетанием ИБС и АГ разделены на 2 группы лечения. Пациенты основной группы (n=72) получали базовую терапию и триметазидин 35 мг 2 раза в день. Контрольная группа (n=82) получала только базовую терапию. Исходно и через 2 мес оценивали эхокардиографические показатели, в том числе доплеровские показатели трансмитрального потока. Среди больных основной и контрольной группы на основании результатов эхокардиографии выделены подгруппы пациентов по типу нарушения диастолической функции левого желудочка, в которых проводилось сравнение динамики показателей.

Результаты. В основной и контрольной группах на основании результатов эхокардиографии выделены подгруппы пациентов с нарушенной релаксацией (n=54), псевдонормализацией (n=48), рестрикцией (n=52). У больных с нарушенной релаксацией на фоне терапии триметазидином произошло значимое увеличение периода раннего наполнения левого желудочка (на 27,6%; p<0,05) и соотношения обеих фаз заполнения левого желудочка (на 37,8%; p<0,001). Другие изучаемые показатели трансмитрального потока в остальных подгруппах значимо не изменились.

Заключение. Триметазидин 70 мг/сут в комплексной терапии диастолической сердечной недостаточности у пациентов с ИБС и АГ в течение 2-х мес привел к достоверному улучшению некоторых показателей трансмитрального кровотока только у больных с I типом диастолической дисфункции (нарушенной релаксацией).

Ключевые слова: триметазидин, гипертрофия миокарда, диастолическая сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, относительная коронарная недостаточность.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2013;9(4):386–389

Effects of trimetazidine on the transmitral blood flow in patients with diastolic heart failure

Yu.N. Fedulaev^{1*}, N.S. Pavlyuchenko¹, T.V. Pinchuk¹, S.Kh. Galachieva², A.A. Kozina², V.N. Ryzhenkov²

¹Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov. Ostrovitianova ul. 1, Moscow, 117997 Russia

²City Clinical Hospital № 13. Velozavodskaya ul. 1/1, Moscow, 115280 Russia

Aim. To study effects of trimetazidine on the left ventricular diastolic dysfunction in patients with combination of ischemic heart disease (IHD) and arterial hypertension (HT).

Material and methods. Patients with IHD and HT (n=154) were divided into two treatment groups. Patients of the main groups (n=72) received standard therapy and trimetazidine 35 mg twice a day. The patients of the control group (n=82) received only standard therapy. Echocardiographic parameters, including mitral Doppler flow indices were assessed at baseline and after 2 months.

Subgroups of patients were identified by type of left ventricle diastolic function according to echocardiographic data. Changes in echocardiographic indicators were evaluated in these subgroups separately and compared in the main and control groups.

Results. The subgroups of patients with impaired relaxation (n=54), pseudonormalization (n=48) and restriction (n=52) were identified in the main and control groups according to echocardiographic data. A significant increase in the period of early left ventricle filling (27.6%, p<0.05) and the ratio of the two phases of left ventricle filling (37.8%, p<0.001) were found in patients with impaired relaxation treated with trimetazidine. Other studied parameters of mitral flow in the other patient subgroups were not significantly changed.

Conclusion. Trimetazidine 70 mg daily in the 2 month treatment of diastolic heart failure in patients with IHD and HT resulted in significant improvement of some indicators of mitral blood flow only in patients with type I diastolic dysfunction (impaired relaxation).

Key words: trimetazidine, myocardial hypertrophy, diastolic heart failure, arterial hypertension, relative coronary insufficiency.

Ration Pharmacother Cardiol 2013;9(4):386–389

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): kuwert@yandex.ru

Противоишемические эффекты триметазида обуславливаются за счет снижения выработки протонов и уменьшения накопления Na⁺ и Ca²⁺ внутри кардиомиоцитов. Это позволяет сохранить минимально необходимый уровень АТФ, уменьшить уровень внутриклеточного ацидоза, что, в конечном итоге, изменяет качественно-количественные характеристики метаболи-

ческих превращений и повышает эффективность утилизации кислорода при сниженной его доставке [1,2].

Опыт использования триметазида у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) огромен: более тридцати лет. Доказана эффективность препарата при лечении пациентов со стабильной стенокардией в виде уменьшения количества приступов стенокардии, потребности в приеме нитроглицерина, повышения толерантности к физическим нагрузкам [1,3,4]. Инструментальные характеристики преходящей ишемии миокарда в виде количества, продолжительности и степени выраженности эпизодов болевой и безболевой ишемии миокарда на фоне применения триметазида также достоверно улучшаются [5,6]. Также отмечено достоверное увеличение показателей глобальной сократимости левого желудочка, уменьшение индекса нарушения локальной сократимости миокарда по данным стресс-эхокардиографии и улучшение перфузии мио-

Сведения об авторах:

Федулаев Юрий Николаевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Павлюченко Надежда Сергеевна – клинический ординатор той же кафедры

Пинчук Татьяна Витальевна – к.м.н., ассистент той же кафедры

Галачиева Светлана Харумовна – зав. кардиологическим отделением №1 ГКБ №13

Козина Ариадна Александровна – к.м.н., врач отделения ультразвуковой диагностики ГКБ №13

Рыженков Владимир Николаевич – врач того же отделения

карда по данным сцинтиграфии миокарда на фоне использования триметазида [7-9]. Выраженные антиишемические эффекты триметазида отмечены у пациентов с острыми формами ИБС, включая больных с острым инфарктом миокарда [10, 11]. Проанализированы предоперационные, интраоперационные и послеоперационные гистоморфологические положительные эффекты миокардиальной цитопротекции у больных при хирургических способах лечения ИБС [12].

По нашему мнению, существует ряд недостаточно изученных аспектов, касающихся эффективности триметазида. Это – антиишемические эффекты препарата у больных с диастолической дисфункцией левого желудочка, в основе которой лежит сочетание абсолютной коронарной недостаточности (ИБС) и относительной коронарной недостаточности [гипертрофия миокарда левого желудочка у пациентов с артериальной гипертензией (АГ)]. Формирование относительной коронарной недостаточности у данной категории пациентов – процесс многокомпонентный, который определяется:

- морфоструктурными изменениями в сосудистой стенке коронарных артерий мышечного типа с диастолазависимыми гемодинамическими эффектами, преимущественно в субэндокардиальных артериях;
- дезорганизацией расположения кардиомиоцитов при гипертрофии миокарда, сократительностью гипертрофированного миокарда;
- уровнем несоответствия массы гипертрофированного миокарда возможностям сосудистого русла.

В связи с этим особенно актуальным становится изучение влияния триметазида на многофакторный и многоступенчатый механизм формирования и прогрессирования диастолической дисфункции левого желудочка [13-16], что и явилось целью нашей работы.

Материал и методы

В нерандомизированное сравнительное исследование, проведенное в 2010-2013 гг., было включено 154 пациента с сочетанием ИБС и АГ, находившихся на стационарном лечении в терапевтических и кардиологическом отделениях ГКБ №13 г. Москвы. В дальнейшем, через 2 мес лечения проводилась амбулаторная динамическая клиническая и инструментальная оценка эффективности проведенной терапии.

Критерии включения в исследование:

- клинические признаки ХСН ишемического генеза;
- фракция выброса ЛЖ (ФВЛЖ) >55%;
- толщина задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ) и межжелудочковой перегородки (ТМЖП) от 12 до 15 мм;
- наличие доплеровских критериев диастолической дисфункции ЛЖ в виде замедленного расслабления, псевдонормализации и рестрикции трансмитрального потока.

В исследование не включали пациентов: перенесших инфаркт миокарда; с ФВЛЖ <55%; с признаками обструкции выходного тракта ЛЖ; с некоррегируемой АГ (систолическое АД >220 мм рт. ст. и/или диастолическое АД >110 мм рт. ст.); с нарушением сердечного ритма и проводимости (постоянная форма фибрилляции – трепетание предсердий, желудочковая экстрасистолия выше 2 градации по В. Lown, полные блокады ножек пучка Гиса, наличие искусственного водителя ритма).

Среди обследуемых больных были выделены 2 группы лечения. Основная группа включала 72 пациента, получавших базовую терапию (бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, блокаторы кальциевых каналов, мочегонные препараты, дезагреганты) и триметазидин МВ (Депренорм® МВ, ЗАО «Канонфарма продакшн») в дозировке 35 мг 2 раза в/д. Контрольную группу составили 82 больных со сходными анамнестическими, возрастными, нозологическими, инструментальными характеристиками и получавшими только базовую терапию.

При первичном обследовании в стационаре и через 2 мес оценивали следующие показатели: эхокардиографические показатели ТЗСЛЖ (мм), ТМЖП (мм), конечный диастолический размер левого желудочка (КДРЛЖ, мм), ФВЛЖ, (%), индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ, г/м²); доплеровские показатели трансмитрального потока Е (см/с), А(см/с), Е/А, IVRT (мс). Среди больных основной и контрольной группы на основании результатов эхокардиографии выделены подгруппы пациентов в зависимости от типа нарушения диастолической функции ЛЖ, в которых и проводилось сравнение динамики показателей.

Статистическая обработка материала проводилась согласно общепринятой методике при использовании программы STATISTICA 7.0. Количественные признаки с нормальным распределением представлены как $M \pm \sigma$ (среднее $\pm$ стандартное отклонение).

Результаты

Среди больных основной и контрольной группы на основании результатов эхокардиографии выделены подгруппы пациентов в зависимости от типа нарушения диастолической функции ЛЖ [нарушенная релаксация (n=54), псевдонормализация (n=48), рестрикция (n=52)].

На протяжении 2-х месячного динамического наблюдения достоверного изменения ТЗСЛЖ, ТМЖП, КДРЛЖ, ФВЛЖ, ИММЛЖ как в основной, так и контрольной группах не отмечено.

При оценке динамики амплитудных и скоростных показателей трансмитрального кровотока у больных с нарушенной релаксацией на фоне терапии триметазином произошло значимое увеличение периода раннего наполнения левого желудочка (на 27,6%; $p < 0,05$)

Таблица 1. Динамика показателей трансмитрального кровотока, характеризующих состояние диастолической функции левого желудочка у больных с нарушенной релаксацией (n=54)

Параметр	Основная группа (n=25)		Контрольная группа (n=29)	
	Исходно	Через 2 мес	Исходно	Через 2 мес
E, м/с	0,42±0,06	0,58±0,09*	0,49±0,08	0,88±0,07
A, м/с	0,69±0,07	0,59±0,08	0,61±0,08	0,66±0,08
E/A	0,61±0,04	0,98±0,09**	0,80±0,07	0,72±0,08
IVRT, мс	94,7±4,8	98,2±5,6	92,7±5,2	91,0±6,1

*p<0,05; **p<0,001 по сравнению с противоположной группой

Таблица 2. Динамика показателей трансмитрального кровотока, характеризующих состояние диастолической функции левого желудочка у больных с псевдонормализацией (n=48)

Параметр	Основная группа (n=22)		Контрольная группа (n=26)	
	Исходно	Через 2 мес	Исходно	Через 2 мес
E, м/с	0,59±0,06	0,53±0,07	0,61±0,07	0,58±0,08
A, м/с	0,42±0,05	0,44±0,08	0,48±0,05	0,47±0,09
E/A	1,40±0,21	1,20±0,19	1,27±0,18	1,23±0,22
IVRT, мс	66,3±4,9	72,3±6,2	70,4±6,1	69,3±6,5

Для всех показателей p>0,05

Таблица 3. Динамика показателей трансмитрального кровотока, характеризующих состояние диастолической функции левого желудочка у больных с рестрикцией (n=52)

Параметр	Основная группа (n=25)		Контрольная группа (n=27)	
	Исходно	Через 2 мес	Исходно	Через 2 мес
E, м/с	0,84±0,05	0,82±0,07	0,86±0,06	0,85±0,08
A, м/с	0,36±0,04	0,39±0,04	0,39±0,05	0,35±0,04
E/A	2,30±0,31	2,10±0,34	2,21±0,26	2,43±0,31
IVRT, мс	61,6±6,1	66,5±7,1	65,3±7,1	64,8±6,2

Для всех показателей p>0,05

и значимое увеличение соотношения обеих фаз заполнения левого желудочка (на 37,8%; p<0,001). Другие изучаемые показатели трансмитрального потока в динамике достоверно не изменились. В контрольной группе больных с нарушенной релаксацией ни один из показателей достоверно не изменился (табл. 1).

При оценке показателей трансмитрального кровотока у больных с псевдонормализацией и рестрикцией как на фоне лечения триметазидином, так и на фоне базовой терапии достоверного изменения амплитудных и временных показателей не произошло (табл. 2 и 3).

Обсуждение

В работе Belardinelli R. небольшой срок применения триметазидина (2 мес) в дозе 60 мг/сут у больных с сочетанием систолической (ФВЛЖ≈33 %) и диастолической сердечной недостаточности в виде рестрикции привело к увеличению участков жизнеспособного миокарда при проведении стресс-ЭхоКГ на 30% (p<0,05).

Только последующий прием препарата в течение 6 мес привел к достоверному увеличению ФВЛЖ на 34,1% (p<0,05) и улучшению диастолической дисфункции от рестрикции до псевдонормализации (p<0,05) [17]. У пациентов с систолической и диастолической ХСН на фоне сахарного диабета II типа терапия триметазидином в дозе 60 мг/сут в течение 6 мес привела к достоверному увеличению ФВЛЖ и улучшению диастолического расслабления ЛЖ (увеличение отношения E/A) [18].

Наш опыт изучения влияния триметазидина на показатели трансмитрального кровотока у больных с изолированной диастолической сердечной недостаточностью дает объективные характеристики влияния препарата на возможность обратимости изменений в жизнеспособном миокарде [1,3]. Из исследования исключались больные, ранее перенесшие инфаркт миокарда (постинфарктное ремоделирование ЛЖ значительно и, практически, безвозвратно изменяет ам-

плитудные и временные показатели трансмитрального кровотока) и/или с внутрижелудочковыми блокадами (нарушение проводимости по ножкам пучка Гиса также негативно влияет на фазы заполнения левого желудочка). У больных с нарушенной релаксацией на фоне 2-х месячной терапии триметазидином (Депренорм® МВ) в дозе 70 мг/сут получено достоверное улучшение важнейших показателей трансмитрального кровотока, характеризующих более адекватное заполнение левого желудочка в раннюю фазу. К сожалению, у больных с псевдонормализацией и рестриктивным характером трансмитрального кровотока использование триметазидина (Депренорм® МВ) в дозе 70 мг/сут в течение 2-х мес достоверно не повлияло на показатели диастолической дисфункции ЛЖ. По нашему мнению, отсутствие значимого эффекта у больных с псевдонормализацией и рестрикцией обусловлено рядом причин. Во-первых, имеющиеся признаки интерстициального миокардиального фиброза, изменения в стенке коронарных артерий мышечного типа у больных с рестрикцией и псевдонормализацией более выражены и, в определенной степени, необратимы, что лишает триметазидин МВ морфофункционального субстрата его действия. Во-вторых, как показывает предыдущий опыт использования триметазидина у больных с сочетанием систолической и диастолической сердечной недостаточности, эффективность терапии в определенной

степени зависит от ее длительности. В-третьих, несмотря на то, что применение триметазидина сопровождается небольшим накоплением в митохондриях недоокисленных жирных кислот, которые сами могут послужить субстратом для перекисного окисления, вызывая образование токсичных свободных радикалов, вопрос адекватного соотношения максимальная доза/максимальная эффективность триметазидина до настоящего времени не решен.

Заключение

Таким образом, использование триметазидина в суточной дозе 70 мг в течение 2-х мес в комплексной терапии диастолической сердечной недостаточности у пациентов с ИБС и АГ привело к достоверному изменению некоторых показателей трансмитрального кровотока только у больных с I типом диастолической дисфункции (нарушенной релаксацией). У пациентов с псевдонормализацией и рестриктивным типом диастолической дисфункции включение триметазидина в комплексную терапию не привело к достоверному изменению амплитудных и временных показателей трансмитрального кровотока.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

- Amosova EN. Metabolic therapy myocardial damage caused by ischemia. A new approach to the treatment of coronary artery disease and heart failure. Ukrainian Journal of Cardiology 2000; (4): 86-92. Russian (Амосова Е.Н. Метаболическая терапия повреждений миокарда, обусловленных ишемией. Новый подход к лечению ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности. Украинский Кардиологический Журнал 2000; (4): 86-92).
- Golikov A.P., Bojcov S.A., Mihlin V.P. Free radical oxidation and cardiovascular disease: correction of antioxidants. Physician 2003; (4): 70-4. Russian (Гоголиков А.П., Бойцов С.А., Михлин В.П. Свободнорадикальное окисление и сердечно-сосудистая патология: коррекция антиоксидантами. Лечащий Врач 2003; (4): 70-4).
- Kalvinsh I.I. Mildronate and trimetazidine: similarities and differences in their action. Terra Medica Nova 2002; (3): 3-15. Russian (Калвинш И.И. Милдронат и триметазидин: сходство и различие в их действии. Terra Medica Nova 2002; (3): 3-15).
- The EMIP-FR Group. Effect of 48-h trimetazidine on short- and long-term outcomes of patients with acute myocardial infarction, with and without thrombolytic therapy. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial. Eur Heart J 2000; 21:1537-46.
- Fedulaev JN, Korochkin IM, Fedoseyeva OS. The dynamics of the variance interval QT, heart rate variability, circadian index and duration of silent myocardial ischemia during therapy trimetazidom. Abstracts of the XIII Russian National Congress "Man and medicine." Moscow, April 5-8, 2006: 631. Russian (Федулаев Ю.Н., Корочкин И.М., Федосеева О.С. Динамика дисперсии интервала QT, вариабельности сердечного ритма, циркадного индекса и продолжительности безболевой ишемии миокарда на фоне терапии триметазидом. Тезисы докладов XIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». Москва, 5-8 апреля 2006: 631).
- Shchukin YuV, Ryabov AE. Chronic ischemic heart disease in elderly and senile age. Manual for physicians. Samara: Volga-Business; 2008. Russian (Щукин Ю.В., Рябов А.Е. Хроническая ишемическая болезнь сердца в пожилом и старческом возрасте. Пособие для врачей. Самара: Волга-Бизнес; 2008).
- Zharova EA, Lepakhin VK, Fitilev SB. Trimetazidine and others in the combination therapy of angina (TACT - Effect of Trimetazidine in patients with stable effort Angina in Combination with existing Therapy). Heart 2002; 1 (2): 6-11. Russian (Жарова Е.А., Лепехин В.К., Фитилев С.Б. и др. Триметазидин в комбинированной терапии стенокардии напряжения (TACT - Effect of Trimetazidine in patients with stable effort Angina in Combination with existing Therapy). Сердце 2002; 1 (2): 6-11).
- Kosarev VV, Babanov SA Clinical pharmacology of drugs used in cardiovascular diseases. Samara: Ofort; 2010. Russian (Косарев В.В., Бабанов С.А. Клиническая фармакология лекарственных средств, применяемых при сердечно-сосудистых заболеваниях. Самара: Офорт; 2010).
- Kantor P.F., Lucien A., Kozak R. et al. The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase. J Circ Res 2000; 86 (5): 580-8.
- Vasyuk JA, Kulikov KG, Kudryakov ON, Krikunova OV. Mitochondrial dysfunction in the pathogenesis of acute myocardial infarction: the principles of diagnosis and treatment of myocardial cytoprotector. Russian Medical News 2008; 13 (2): 36-41. Russian (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; 13(2): 36-41).
- Rysev AV Zagashvili IV, Sheipak BL, Litvinenko VA. Experience with the cytoprotective agents in acute coronary syndrome and myocardial infarction. Terra Medica Nova 2003; (1): 12-14. Russian (Рысев А.В., Загашвили И.В., Шейпак Б.Л., Литвиненко В.А. Опыт применения цитопротекторов при остром коронарном синдроме и инфаркте миокарда. Terra Medica Nova 2003; (1): 12-14).
- Gordeev IG, Luchinkina EE, Lyusov VA. Antioxidant effect cardioprotector Mildronate in patients undergoing coronary revascularization. Russian Journal of Cardiology 2009; (1): 31-7. Russian (Гордеев И.Г., Лучинкина Е.Е., Люсов В.А. Антиоксидантный эффект кардиопротектора Милдроната у пациентов, подвергшихся коронарной реваскуляризации. Российский Кардиологический Журнал 2009; (1): 31-7).
- Sirkis AL, Doletsky AA. Trimetazidine in the treatment of coronary heart disease. Clinical Pharmacology and Therapy 2001; 10 (1): 1-4. Russian (Сыркин А.Л., Долецкий А.А. Триметазидин в лечении ишемической болезни сердца. Клиническая Фармакология и Терапия 2001; 10 (1): 1-4).
- Shalnova SA, Deev AD, Karpov YuA. Arterial hypertension and ischemic heart disease in the actual practice of a cardiologist. Cardiovascular Therapy and Prevention 2006; (1): 73-80. Russian (Шальнова С.А., Деев А.Д., Карпов Ю.А. Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца в реальной практике врача-кардиолога. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика 2006; (1): 73-80).
- Goncalves LM. Left ventricular dysfunction and cytoprotection. Rev Port Cardiol 2000; 19 Suppl 5: V21-4.
- Kowalski J., Pawlicki L., Baj Z. et al. Effect of trimetazidine on biological activity of neutrophils in patients with transient myocardial ischemia induced by exercise testing. Pol Merkuriusz Lek 2000; 9: 548-51.
- Belardinelli R. Trimetazidine and the contractile response of dysfunctional myocardium in ischaemic cardiomyopathy. Rev Port Cardiol 2000; 19 (Suppl 5): V35-9.
- Szwed H., Sadowski Z., Pachocki R. et al. The antidiabetic effects and tolerability of trimetazidine in coronary diabetic patients. A substudy from TRIMPOL-1. J Cardiovasc Drugs Ther 1999; 13: 217-22.

Поступила: 05.08.2013

Принята в печать: 08.08.2013