

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭЛАСТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ МАГИСТРАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ НА ФОНЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Илюхин О. В.¹, Тарасов Д. Л.², Пром А. К.², Калганова Е. Л.³, Термисултанова Т. Х.^{1,2}, Илюхина М. В.⁴

Цель – изучить влияние метаболической терапии на эластичность и эндотелий-зависимую реактивность магистральных артерий у больных стабильной стенокардией, осложнённой сердечной недостаточностью, на фоне традиционного антиангинального лечения.

Материал и методы. В исследование были включены 74 больных ИБС, имеющих стабильную стенокардию II–III функционального класса (ФК), осложнённую хронической сердечной недостаточностью (ХСН) II–III ФК. Традиционную антиангинальную терапию дополняли назначением триметазидина (Предуктал МВ), триметилгидразиния пропионата, изосорбида динитрата в течение 4 месяцев; группа контроля продолжала исходное лечение.

Результаты. Терапия в течение 4 месяцев не оказывала значимого влияния на скорость пульсовой волны (СПВ) для артерий эластического типа. СПВ в артериях мышечного типа достоверно снизилась при применении изосорбида динитрата, что негативно сказалось на ухудшении эндотелий-зависимой реактивности лучевой артерии. Но применение триметазидина приводило к статистически значимому улучшению эндотелиальной функции, кроме того, в этой группе больных к окончанию наблюдения достоверно снизился функциональный класс стенокардии, значимо возросла толерантность к физическим нагрузкам. Позитивные изменения отмечались и при применении триметилгидразиния пропионата, но они были недостоверны.

Заключение. Применение триметазидина (Предуктала МВ), на фоне традиционной антиангинальной терапии сопровождалось достоверным улучшением эндотелий-зависимой реактивности артерий мышечного типа у пациентов со стабильной стенокардией. Учитывая положительное влия-

ние на эндотелиальную функцию и отсутствие прямых влияний на тонус артерий при стабильной стенокардии, назначение триметазидина оказалось более эффективным, нежели терапия изосорбидом динитратом.

Российский кардиологический журнал 2012, 1 (93): 24-30

Ключевые слова: скорость пульсовой волны, эндотелий-зависимая реактивность артерий, триметазидин, эндотелиальная функция.

Волгоградский государственный медицинский университет (ВолГМУ)¹, Волгоград; Волгоградский областной клинический кардиологический центр (ВОККЦ)², Волгоград; Клиническая поликлиника № 12³, Волгоград; Областная клиническая больница № 1⁴, Волгоград, Россия.

Илюхин О. В.* – к. м. н., ассистент кафедры кардиологии с функциональной диагностикой факультета усовершенствования врачей, Тарасов Д. Л. – к. м. н., заведующий III кардиологическим отделением, Пром А. К. – к. м. н., врач отделения функциональной диагностики, Калганова Е. Л. – к. м. н., заместитель главного врача по страховой медицине, Термисултанова Т. Х. – врач I кардиологического отделения ВОККЦ, аспирант кафедры кардиологии с функциональной диагностикой факультета усовершенствования врачей, Илюхина М. В. – к. м. н., клинический фармаколог.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): sim@sprint-v.com.ru

Рукопись получена 25.10.2011

Принята к публикации 11.01.2012

В настоящее время считается, что стабильные формы ИБС поддаются медикаментозному лечению не хуже хирургической коррекции. В прогностическом плане оба метода практически одинаково влияют на прогноз и качество жизни пациентов. В связи с этим особую значимость приобретают правильные и наиболее рациональные комбинации антиангинальных препаратов, целевые дозировки медикаментозных средств и возможные дополнения к уже существующим схемам лечения. На сегодняшний день при стабильной стенокардии выделены классы препаратов, влияющие на прогноз и снижающие интенсивность, частоту ангинозных приступов. К симптоматическим средствам относят нитраты, β-адреноблокаторы, антагонисты кальция, препараты метаболического действия, в том числе миокардиальный цитопротектор триметазидин МВ [1]. В лечении стенокардии напряжения, как правило, используют комплексную терапию, включающую три и более антиангинальных препарата. В большинстве случаев контроль адекватности терапии осуществляется в зависимости от клинической симптоматики. Поскольку стабильные формы ИБС имеют сравнительно благоприятное течение, однократно подобранное лечение зачастую остаётся неизменным на протяжении длительного срока. Но ИБС является только частным проявлением гло-

бального атеросклеротического процесса, происходящего в артериальном русле. Изменения эластических свойств в магистральных артериях могут существенно повлиять на дальнейшее течение ИБС, а на сегодняшний момент только единичные препараты могут продемонстрировать позитивное влияние на упругость артериальной стенки и, как правило, при длительном их применении [2,3]. Высокую эффективность в позитивном влиянии на эластичность артерий доказали ингибиторы АПФ, холестерин-снижающие препараты, входящие в базисную терапию всех форм ИБС [2,4]. Воздействие остальных антиангинальных препаратов на данные показатели неоднозначны и не имеют значимой доказательной базы. Кроме того, неизвестно, как будет влиять на упругие свойства артериальной стенки присоединение к традиционным схемам лечения стабильной стенокардии метаболической терапии, которая в нашей стране находит самое широкое применение.

Целью настоящей работы явилась сравнительная оценка влияния метаболической терапии на эластичность и эндотелий-зависимую реактивность магистральных артерий у больных стабильной стенокардией, осложнённой сердечной недостаточностью, на фоне традиционного антиангинального лечения.

Таблица 1

Характеристика больных, включенных в исследование

Параметры	Контроль (n=15)	Триметазидин (n=21)	Мельдоний (n=18)	Изосорбид динитрат (n=20)
Возраст	53,1±2,68	55,4±3,8	57,6±5,5	56,8±4,3
ИМТ	27,4±1,1	28,8±1,2	25,6±1,2	28,5±1,1
САД	118,3±4,8	120,9±3,7	120,8±5,4	123,1±6,4
ДАД	78,3±4,01	77,27±1,9	79,2±4,5	80±3,08
ср. АД	95,1±3,7	95,6±2,6	96,6±5,1	99,8±4,3
ЧСС, уд/мин	66,3±3,1	65,9±1,7	65,2±4,1	64,9±2,3
Длительность ИБС, лет	4,8±1,5	5,7±1,2	5,5±1,7	4,9±1,5
ФК стенокардии	2,4±0,4	2,4±0,2	2,5±0,4	2,6±0,2
ФК ХСН	2,2±0,5	2,3±0,2	2,2±0,4	2,1±0,2
Ингибиторы АПФ, больные/%	13/87%	18/86%	16/89%	18/90%
Аспирин, больные/%	15/100%	21/100%	18/100%	20/100%
Статины, больные/%	12/80%	14/67%	12/67%	15/75%

Сокращения: ИМТ – индекс массы тела, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ср.АД – среднее артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, ФК – функциональный класс, ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Материал и методы

В открытое рандомизированное исследование были включены 74 больных ИБС (все мужчины), имеющих стабильную стенокардию II–III ФК, осложнённую хронической сердечной недостаточностью (ХСН) II–III ФК. У всех пациентов в анамнезе отмечался перенесённый инфаркт миокарда (развившийся не ранее 6 месяцев до включения в исследование), длительность ИБС варьировала от 0,5 до 8 лет. Не допускалось наличие сопутствующих заболеваний, способных повлиять на конечные результаты, в том числе неконтролируемая артериальная гипертензия, сахарный диабет, заболевание почек и печени с нарушением их функции. В исследование включались больные с наличием снижения систолической функции левого желудочка (ЛЖ), либо с подтверждённой на эхокардиографии (ЭхоКГ) сегментарной дисфункцией ЛЖ. В вводном периоде все пациенты были переведены на терапию метопрололом в дозах 50–200 мг/сутки – как минимум, на 10 дней. Остальную терапию, применяемую больными, не изменяли, обязательным условием участия в работе была адекватная антиангинальная терапия (ингибиторы АПФ, аспирин, холестерин – снижающие препараты), которая не изменялась как минимум месяц до включения. В последующем пациенты были разделены на 4 группы, сопоставимые по возрасту, основным клиническим, функциональным и лабораторным параметрам. Первую группу (n=21) составили больные, получавшие триметазидин 35 мг 2 раза в день (Предуктал МВ, «Лаборатории Сервье», Франция), вторую (n=18) – получавшие триметилгидразиния пропионат (мельдоний) 250 мг 2 раза в день, третью (n=20) – получавшие изосорбид динитрат

40 мг 2 раза в день. Группа контроля (n=15) оставалась на базисной терапии. Всем больным разрешалось применять короткодействующие нитраты для купирования приступов стенокардии, срок наблюдения составил 16 недель. Основные показатели приведены в таблице 1.

Упругие свойства магистральных артерий оценивали на основании показателей скорости пульсовой волны (СПВ) для артерий эластического (Сэ) и мышечного типов (См) на автоматизированной компьютерной системе Colson (Франция) по стандартной методике [5,6]. Эндотелий – зависимую реактивность артерий определяли в пробе с реактивной гиперемией (РГ) по ранее предложенной нами оригинальной методике [7].

ЭхоКГ проводилась по общепринятой методике на аппарате ACUSON 128 XP 10 (США) с определением следующих параметров: передне-заднего размера левого предсердия, правого желудочка, конечно-систолического и конечно-диастолического размера ЛЖ, толщины межжелудочковой перегородки, задней стенки ЛЖ, конечно-систолического и конечно-диастолического объёмов и ФВ ЛЖ по методу Симпсона. Выраженность стенокардии напряжения оценивали согласно метаболическому эквиваленту потребления кислорода при проведении тредмил-теста на медицинской системе CardioSys (Hellige, Германия); ФК ХСН определялся с помощью теста 6-минутной ходьбы.

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью пакетов статистических программ Microsoft Excel 2003, STATISTICA 6.0 реализованных на PC IBM Pentium IV. При нормальном распределении результатов данные представлялись в виде $M \pm m$.

Таблица 2

Исходные морфофункциональные и лабораторные показатели больных

Параметры	Контроль (n=15)	Триметазидин (n=21)	Мельдоний (n=18)	Изосорбид динитрат (n=20)
ЧСС, уд/мин	66,3±3,1	65,9±1,7	65,2±4,1	64,9±2,3
ФВ, %	48,2±7,7	43,5±4,1	47,5±3,8	48,4±5,5
КДР ЛЖ, мм	55,5±5,7	57,1±1,6	56,2±3,2	51,8±3,4
КСР ЛЖ, мм	40,3±7,2	40,3±2,4	40,8±3,1	38,6±4,1
МЖП, мм	9,5±0,3	9,8±0,5	10,6±0,7	10,3±0,7
ЗСЛЖ, мм	9,2±0,8	10,1±0,6	9,1±1,3	9,7±0,9
ОХС, ммоль/л	4,8±0,9	4,8±0,3	5,1±0,4	4,9±0,8
К, ммоль/л	4,3±0,1	4,6±0,2	4,4±0,3	4,2±0,2
Na, ммоль/л	142±2,1	142,3±0,8	140,8±0,9	140,1±1,3
Ca, ммоль/л	1,01±0,03	1,09±0,1	1,03±0,2	1,12±0,2
Cl, ммоль/л	99,4±0,7	100,7±0,7	100±0,6	105±3,1
Потребность в нитратах табл/сут	3,2±1,6	3,8±0,7	4,6±2,4	4,4±2,1

Сокращения: ФВ – фракция выброса; КСР ЛЖ – конечный систолический размер левого желудочка; КДР ЛЖ – конечный диастолический размер; МЖП – межжелудочковая перегородка; ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка.

Результаты и обсуждение

В периоде селекции всем больным назначался метопролол, в случае необходимости замены прежнего β-блокатора сначала применялась эквивалентная доза препарата. В последующем доза метопролола титровалась, как минимум, 10 дней до достижения частоты сердечных сокращений менее 70, но не реже 55 уд/мин. Титрование осуществляли с учётом показателей АД. Исходная терапия (табл. 1), используемая ранее пациентами, не изменялась и оставалась таковой до конца исследования. Все больные принимали аспирин, 52 (70,3%) пациента использовали статины (симвастатин, аторвастатин), 65 (87,8%) – ингибиторы АПФ (эналаприл, периндоприл, квинаприл). При необходимости для купирования приступов стенокардии применялись короткодействующие нитраты. Петлевые диуретики (торасемид, фуросемид) назначались 7 пациентам (9,5%) только в таблетированных формах.

Период селекции продолжался в течение 10–27 дней, после чего случайным способом все больные были разделены на 4 группы в зависимости от назначения исследуемого препарата, который применялся 4 месяца в неизменных дозах. Обязательным условием считалась сопоставимость групп по морфофункциональным, возрастным, лабораторным показателям. Основные параметры представлены в таблице 2.

После назначения исследуемых препаратов пациенты продолжали терапию весь период наблюдения в амбулаторных условиях. За 4 месяца дважды осуществлялся контакт с испытуемыми по телефону (рис. 1). При необходимости проводились дополнительные визиты, но в течение всего срока лечения изменения терапии не требовалось. В самом начале и по истечении 16 недель наблюдения были изучены

морфофункциональные показатели сердца, эластические свойства и реактивность магистральных артерий, выраженность стенокардии напряжения и тяжесть ХСН. Необходимо указать, что исходно в группы лечения включали по 23 пациента. В ходе наблюдения часть больных выбыла по разным причинам (несоблюдение врачебных рекомендаций, отказ от дальнейшего наблюдения). В работе учитывались результаты, полученные только у пациентов, полностью прошедших все этапы клинического испытания.

В работе были оценены изменения ФВ, как одного из основных показателей систолической функции ЛЖ. На фоне проводимой терапии к концу 4-го месяца отмечена позитивная, но статистически недостоверная динамика во всех группах (несколько более выраженная в группе триметазида). У пациентов, принимавших триметазидин, к окончанию наблюдения достоверно снизился ФК стенокардии напряжения, улучшение составило 25%; также значимо возросла толерантность к физическим нагрузкам (на 24,5%), подтверждённая большими значениями метаболического эквивалента при проведении нагрузочного теста, по сравнению с исходными значениями (табл. 3). Необходимо указать, что позитивная динамика в отношении ФК стенокардии отмечалась и у больных, принимавших мельдоний, но изменения оказались незначимыми. Необходимость в дополнительном приёме короткодействующих нитратов была достоверно ниже, чем в начале нагрузки, во всех группах за исключением контрольной, и в среднем снизилась более чем на 50%.

Оценка эластичности магистральных артерий была основана на изменениях Сэ (на каротидно-бедренном участке) и См (каротидно-радиальном). Терапия в течение 4 месяцев не оказывала какого-либо значимого влияния на значения Сэ, результаты в группах лечения были сопоставимы с контролем

Таблица 3

Динамика основных клинических, функциональных показателей и эластических свойств магистральных артерий на фоне терапии

Параметры	Контроль		Триметазидин		Мельдоний		Изосорбид динитрат	
	исходные данные	4 месяца лечения	исходные данные	4 месяца лечения	исходные данные	4 месяца лечения	исходные данные	4 месяца лечения
ФВ, %	48,2±7,7	49,4±2,7	43,5±4,1	47,2±3,2	47,5±3,8	50,5±4,3	48,4±5,5	51,1±4,4
ФК	2,4±0,4	2,0±0,6	2,4±0,2	1,8±0,5*	2,5±0,2	2,1±0,7	2,6±0,2	2,2±0,5
Стенокардии								
ФК ХСН	2,2±0,5	2,1±0,7	2,3±0,2	1,8±0,4	2,2±0,4	1,9±0,6	2,1±0,2	1,9±0,3
METS	4,9±0,9	5,2±1,1	5,3±0,5	6,6±0,7*	4,6±0,8	5,5±0,8	4,8±0,4	4,1±0,9
Потребность в нитратах табл./сут	3,2±1,6	2,1±1,2	3,8±0,7	1,3±0,9*	4,6±2,4	1,9±1,3*	4,4±2,1	1,8±1,2*
Сэ, м/с	9,4±0,7	8,9±0,8	9,4±0,6	8,9±0,7	10,5±2,1	9,9±2,4	10,6±1,3	9,1±0,8
См, м/с	9,5±1,2	9,8±1,1	10,1±0,5	10,2±0,7	10,1±1,3	10,3±3,1	9,6±0,8	7,6±0,3*
См/Сэ	1,0±0,09	1,1±0,09	1,1±0,08	1,3±0,15	0,9±0,11	1,1±0,21	0,9±0,09	0,8±0,05
Еэ, тыс. дин	12,6±2,1	11,7±3,1	12,6±1,7	11,2±1,6	14,8±3,1	13,2±2,7	14,6±2,4	11,7±2,3
Ем, тыс. дин	8,67±2,4	8,8±1,9	9,36±1,7	11,4±1,3	9,76±2,6	10,6±3,1	8,9±1,5	5,2±0,5*

Примечания: * – p<0,05 по сравнению с исходными данными в группе.
Сокращения: ФВ ЛЖ– фракция выброса левого желудочка; ФК – функциональный класс; METS – метаболический эквивалент потребления кислорода в МЕ; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; Сэ – скорость пульсовой волны по артериям эластического типа; См – скорость пульсовой волны по артериям мышечного типа; Еэ – модуль упругости артерий эластического типа; Ем – модуль упругости артерий мышечного типа.

(табл. 3). Но при оценке влияния на См была выявлена существенная динамика при применении изосорбида динитрата. Снижение См составило 21%, а модуля упругости – 42%, что даже ниже нормальных значений. В остальных группах, включая контрольную, отмечалось недостоверное возрастание данного показателя.

Для оценки эндотелий – зависимой реактивности артерий мышечного типа мы использовали методику, основанную на изменении СПВ в лучевой артерии на фоне РГ. К началу исследования во всех группах имело место снижение данного показателя относительно нормальных значений. За период наблюдения отмечено статистически достоверное улучшение эндотелий – зависимой реактивности только при

лечении триметазидином, снижение СПВ на каротидно-радиальном участке в пробе с РГ к окончанию 4 месяца составило 19,5% против 14,8% вначале, разница составила 32,4% (p<0,05). В группе контроля изменений не наблюдалось, терапия мельдонием влияла позитивно, но не достигала статистической достоверности (табл. 4). Постоянное применение пролонгированных нитратов приводило к значимому ухудшению эндотелий – зависимой вазореактивности, проявившемуся в весьма существенном снижении эндотелий – зависимого ответа артерии на восстановление кровотока после РГ. СПВ снижалась к началу исследования на 14,8%, к окончанию – только на 4,4%, разница составила более 70% (p<0,05). Необходимо указать, что постоянное применение

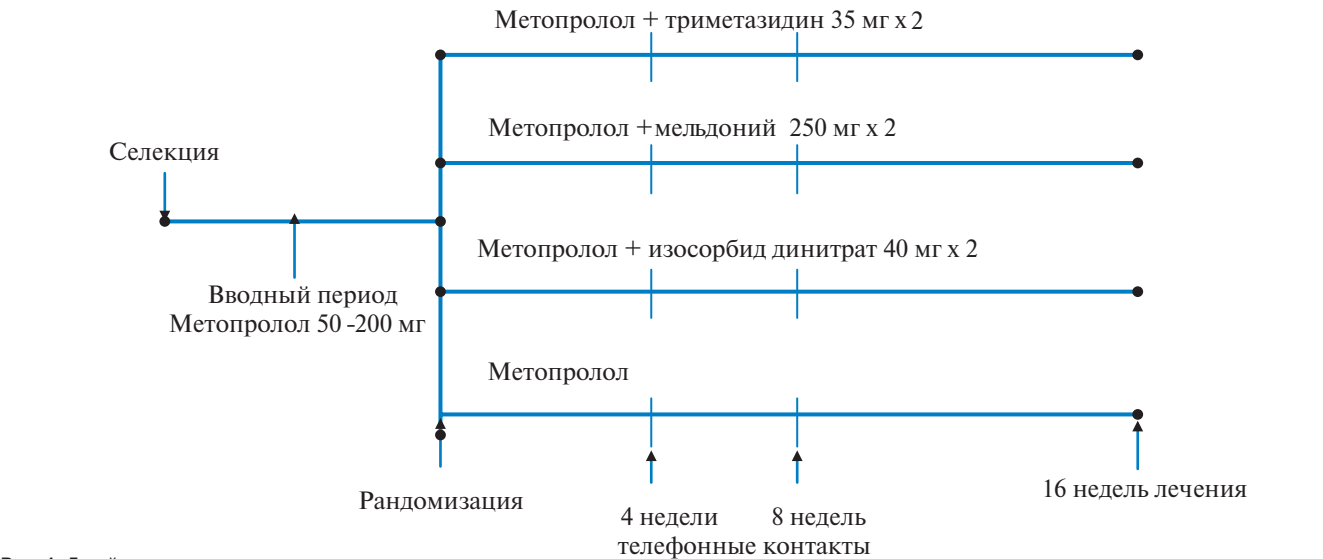


Рис. 1. Дизайн исследования.

Таблица 4

Изменения эндотелий – зависимой реактивности артерий на участке a. carotis – a. radialis

Параметры	Контроль		Триметазидин		Мельдоний		Изосорбид динитрат	
	исходные данные	4 месяца лечения	исходные данные	4 месяца лечения	исходные данные	4 месяца лечения	исходные данные	4 месяца лечения
См, м/с	9,5±1,2	9,8±1,1	10,1±0,5	10,2±0,66	10,1±1,27	10,3±3,1	9,6±0,8	7,6±0,3*
См проба, м/с	8,8±0,9	9,1±1,1	8,4±0,5	8,7±1,07	8,7±0,6	8,9±1,1	8,5±0,5	7,1±0,4*
% снижения См в пробе с РГ ¹	14,7	14,8	15,4	19,5*	16,4	18,1	14,8	4,4*
Кол-во парадоксальных реакций/%	2/13,3	2/13,3	3/14,3	1/4,8	2/11,1	0/0	2/10,0	4/20,0

Примечания: * – $p < 0,05$ при сравнении с исходными данными; ¹ – вследствие асимметричного распределения данного показателя учитывалась медиана.

Сокращения: См – скорость пульсовой волны по артериям мышечного типа; РГ – реактивная гиперемия.

изосорбида динитрата, несмотря на выраженное снижение тонуса артерий, не сказалось на частоте парадоксальных реакций, проявившихся в возрастании См на фоне РГ и, более того, – наблюдалась даже тенденция к их увеличению.

Триметазидин, будучи метаболическим миокардиальным цитопротектором, достаточно давно применяется в качестве антиангинального препарата. Эффективность его имеет высокую доказательную базу, но используется он как дополнительное средство для усиления действия β -адреноблокаторов, чаще – пролонгированных нитратов. В результате улучшение показателей толерантности к физическим нагрузкам, снижение тяжести стенокардии, выраженности ХСН, полученные в нашей работе, выглядят вполне логичными и были сходны с литературными данными [4].

Отсутствие какого – либо значимого влияния терапии в исследовании на показатели упругости артерий мышечного типа объясняется, прежде всего, тем, что Сэ и Еэ при нормальных цифрах АД являются весьма консервативными показателями. Необходимо отметить, что достижение достоверных изменений Сэ и Еэ, даже у препаратов с более выраженными сосудистыми влияниями, чем у выбранных в нашем исследовании, требует куда более долгого периода применения. В частности, доказанная эффективность в отношении Сэ имеется у статинов. Нам удалось получить статистически значимую разницу при лечении аторва- и симвастатином только к концу 6 месяцев лечения при условии, что препараты назначались на «чистом фоне» [8].

СПВ для артерий мышечного типа достоверно изменилась только в группе, получавшей пролонгированные нитраты. Данный эффект был вполне ожидаем, но См и Ем снизились ниже нормальных значений, характерных для данной возрастной группы. Тонус артерий мышечного типа при лечении триметазидином и мельдонием не изменялся и соответствовал результатам в контроле.

Оценка эндотелий – зависимой реактивности артерий в нашем исследовании показала наиболее

выраженные отличия. Применение триметазидина приводило к существенному улучшению ответа артерии на усиление кровотока в пробе с РГ, к окончанию 4-го месяца терапии наблюдалась нормализация данного показателя. Существенное ухудшение эндотелий – зависимого ответа артерий при лечении пролонгированными нитратами объясняется чрезмерным снижением тонуса артериальной стенки. См к окончанию наблюдения находилась ниже нормальных значений и поэтому не изменялась в ответ на пробу с РГ. Однако это не сказалось на частоте парадоксальных ответов артерии, проявившихся в возрастании СПВ в пробе, – более того, количество подобных реакций даже возрастало.

Известно, что структурообразующий слой эндотелия артерий формирует внутреннюю трубку и является инициатором вазомоторной функции. Именно эндотелий, путём синтеза и секреции гуморальных медиаторов отвечает за синхронность периодов дилатации и констрикции гладкомышечных клеток, окружающих эндотелиальный монослой. Чередующиеся циклические периоды расслабления и сокращения мышечного слоя сосуда осуществляют одностороннее перемещение тока крови – таким образом, осуществляется работа перистальтического насоса. Оксид азота (NO) является эндотелиальным медиатором, отвечающим за процесс вазодилатации. Эндотелин, ещё один медиатор, секретируемый клетками эндотелия, в отсутствие NO вызывает умеренную вазоконстрикцию. Равновесие между эндотелий – зависимыми периодами расслабления и сокращения гладкомышечных клеток артерий – обязательное условие нормального функционирования насоса, но оно может нарушаться вследствие различных заболеваний, либо в результате применения медикаментозных средств, осуществляющих свое влияние путём воздействия на синтез гуморальных медиаторов. Вне зависимости, что будет преобладать – констрикция (например, при артериальной гипертензии) или дилатация (шоковые состояния) – работа перистальтического насоса будет нарушена [9].

Под эндотелий — зависимыми процессами очень часто понимают именно возможность артерий мышечного типа дилатироваться в ответ на внешние раздражители. Но период последующего сокращения не менее важен, именно циклическое, волнообразное сокращение гладкомышечных клеток отвечает за перемещение тока крови к периферии. Нитраты осуществляют своё действие активируя синтез NO эндотелием, что приводит к снижению тонуса артерий мышечного типа. В нашем исследовании постоянное применение изосорбида динитрата привело к значимому снижению С_м и, как следствие, к существенному нивелированию эндотелий — зависимого ответа артерии в пробе с РГ в результате уже существующего низкого тонуса сосудистой стенки. Можно предположить, что функция перистальтического насоса в данном случае будет нарушена, а одно только увеличение просвета сосуда не приведёт к перемещению крови в заданном направлении. Возможно, именно с этим связано отсутствие значимых влияний нитратов на прогноз у больных стабильной стенокардией, несмотря на то, что нитраты продолжают являться классическими антиангинальными препаратами.

Положительная динамика со стороны функции эндотелия в группе триметазидина не может быть объяснена прямыми влияниями препарата на эндотелиальный слой. Более того, учитывая известный механизм действия триметазидина, подобные эффекты выглядят не убедительно. Антиишемическое действие препарата осуществляется путём усиления анаэробного метаболизма в кардиомиоцитах ишемизированных участков миокарда, что благоприятно влияет на трофические процессы в условиях хронической гипоксии. Триметазидин, являясь метаболическим миокардиальным цитопротектором, не влияет на параметры гемодинамики. Он эффективно используется в комбинации с другими антиангинальными препаратами, проявляя синергические защитные эффекты. Известно, что добавление триметазидина к бета-адреноблокаторам приводит к достоверно более выраженному антианги-

нальному эффекту, чем добавление длительно действующего нитрата [10]. Препарат увеличивает коронарный резерв, способствуя предупреждению последствий ишемии, снижает частоту приступов стенокардии, улучшает сократительную функцию миокарда у больных ИБС, повышает толерантность к физической нагрузке [11–13]. Более того, имеются данные, что применение триметазидина у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии может сказываться не только на улучшении качества жизни. В процессе четырехлетнего наблюдения в группе пациентов, получавших Предуктал, показатель общей смертности был на 56% ниже, чем в группе контроля. Таким образом, можно говорить о том, что миокардиальный цитопротектор Предуктал является препаратом, снижающим риск развития сердечно-сосудистых исходов [14].

Позитивные влияния на функцию эндотелия, которые были выявлены в ходе нашего исследования, скорее всего, являются опосредованной реакцией в ответ на увеличенный метаболический эквивалент потребления кислорода и возрастание толерантности к физическим нагрузкам. Кроме того, у пациентов достоверно снижалась тяжесть ХСН, которая является частой причиной эндотелиальной дисфункции.

Заключение

1. Применение триметазидина (Предуктала МВ), в сочетании с традиционной антиангинальной терапией сопровождается достоверным улучшением эндотелий — зависимой реактивности артерий мышечного типа у пациентов со стабильной стенокардией и ХСН.

2. Пролонгированные нитраты, снижая тонус артерий мышечного типа, негативно влияют на эндотелий — зависимый ответ артерии в пробе с реактивной гиперемией.

3. Учитывая положительное влияние на эндотелиальную функцию и отсутствие прямых влияний на тонус артерий у больных стабильной стенокардией, осложнённой ХСН, применение триметазидина выглядит более оправданным, нежели терапия изосорбидом динитратом.

Литература

1. Diagnostics and treatment of a stable angina. In National clinical guidelines. Moscow. 2009. pp. 332–382. Russian (Диагностика и лечение стабильной стенокардии. В кн. Национальные клинические рекомендации. М. 2009. с. 332–382).
2. Aronov D.M. The Cascade of therapeutic effects statins. Cardiology, 2004; 10:85–94. Russian (Аронов Д.М. Каскад терапевтических эффектов статинов. Кардиология, 2004; 10:85–94).
3. Kochkina M.S., Zatejshchikov D.A., Sidorenko B.F. Measurement of stiffness of arteries and its clinical value. Cardiology, 2005; 1:63–71. Russian (Кочкина М.С., Затеищиков Д.А., Сидоренко Б.Ф. Измерение жесткости артерий и ее клиническое значение. Кардиология, 2005; 1:63–71).
4. Asmar R. Arterial Stiffness and Pulse Wave Velocity Clinical Applications. France, Paris 1999; 167 p.
5. Lopatin Y.M., Ilyukhin O.V., Ilyukhin M.V. et al. Elasticity of arteries and pulse wave velocity at patients with a chronic heart failure of a various etiology. J. Heart Failure, 2004; 4:130–131. Russian (Лопатин Ю.М., Илюхин О.В., Илюхина М.В. и др. Эластичность артерий и скорость пульсовой волны у больных с хронической сердечной недостаточностью различной этиологии. Журнал сердечная недостаточность, 2004; 4:130–131).
6. Asmar R., Benetos A., Topouchian J. et al. Assessment of Arterial Distensibility by Automatic Pulse Wave Velocity Measurement (Validation and Clinical Application Studies). Hypertension. 1995; 26:485–490.
7. Ilyukhin O.V., Ilyukhina M.V., Kalganova E.L., et al. Pulse wave velocity in an estimation of endothelial dysfunction at patients with a chronic heart failure of an ischemic etiology. J. Heart Failure 2005; 1:16–18. Russian (Илюхин О.В., Илюхина М.В., Калганова Е.Л. и др. Скорость распространения пульсовой волны в оценке эндотелиальной дисфункции у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии. Журнал сердечная недостаточность 2005; 1:16–18).
8. Ilyukhin O.V., Kalganova E.L., Babkin A.A. et al. Change of elastic properties of the main arteries at sick of an coronary artery disease against therapy atorvastatine and simvastatine. Cardiology, 2005; 12:31–34. Russian (Илюхин О.В., Калганова Е.Л., Бабкин А.А. и др. Изменения упругих свойств магистральных артерий у больных

- ишемической болезнью сердца на фоне терапии аторвастатином и симвастатином. Кардиология, 2005;12:31–34).
9. Titov V.N. Bases of pathogenetic classification of forms of an arterial hypertonia. Russ J Cardiol, 2009; 2:79–95. Russian (Титов В.Н. Основы патогенетической классификации форм артериальной гипертензии. Российский кардиологический журнал, 2009;2:79–95).
 10. Oganov R.G., Glezer M.G., Deev A.D. on behalf of the study participants. Program for Detection of Patients With Ineffective Therapy With b-Adrenoblockers and Comparative Assessment of Efficacy of Addition of Trimetazidine MB or Isosorbide Dinitrate in Stable Angina. ResultsofaRussianStudyParallel. Cardiology 2007;3: 4–13. Russian (Оганов Р.Г., Глезер М.Г., Деев А.Д. от имени участников исследования. Результаты Российского исследования ПАРАЛЛЕЛЬ: Программа по выявлению пациентов с неэффективной терапией бета-адреноблокаторами и сравнительной оценки эффективности добавления к терапии Предуктала МВ или изосорбид динитрата при стабильной стенокардии. Кардиология 2007;3:4–13).
 11. Vasjuk J.A, Shalnova S.A., Shkolnik E. L. et al. Research PRIMA: trimetazidine in treatment of patients with a stable angina pectoris after a myocardial infarction. Cardiology, 2008; 48:10–13. Russian (Васюк Ю.А., Шальнова С.А., Школьник Е.Л. и др. Исследование PRIMA: триметазидин в лечении пациентов со стабильной стенокардией после инфаркта миокарда. Кардиология, 2008;48:10–13).
 12. Vasjuk J.A, Yushchuk E.N, Shkolnik E. L. et al. Comparative research of efficiency trimetazidine MB and 3 (2,2,2-trimetilgidrazinija) a dihydrate propionate at a chronic heart failure. Therapeutic archive, 2007; 2:51–57. Russian (Васюк Ю.А., Ющук Е.Н., Школьник Е.Л. и др. Сравнительное исследование эффективности триметазидина МВ и 3- (2,2,2-триметилгидразиния) пропионата дигидрата при хронической сердечной недостаточности. Терапевтический архив, 2007;2:51–57).
 13. Karpov J.A., Shalnova S.A., Deev A.D. Result of a clinical stage of national program ПРЕМЬЕРА. Progress in cardiology, 2006; 2:12–16. Russian (Карпов Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. Результаты клинического этапа национальной программы ПРЕМЬЕРА. Прогресс в кардиологии, 2006;2:12–16).
 14. Di Napoli P, Di Giovanni P, Gaeta M.A. et al. Trimetazidine and reduction in mortality and hospitalization in patients with ischemic dilated cardiomyopathy: a post hoc analysis of the Willa Pini d'Abruzzo Trimetazidine Trial. J. Cardiovasc. Pharmacol., 2007; 50:585–589.

Comparative assessment of large artery elasticity in patients with stable angina receiving metabolic therapy

Ilukhin O.V.¹, Tarasov D.L.², Prom A.K.², Kalganova E.L.³, Termisultanova T.Kh.^{1,2}, Ilukhina M.V.⁴

Aim. To assess the effects of metabolic therapy, administered together with standard antianginal treatment, on large artery elasticity and endothelium-dependent vasodilation in patients with stable angina and subsequent heart failure.

Material and methods. The study included 74 patients with coronary heart disease (CHD), stable angina of II–III Functional Class (FC), and FC II–III chronic heart failure (CHF). In the main group, standard antianginal treatment was combined with metabolic therapy (trimetazidine, trimethylhydrazinium propionate, and isosorbide dinitrate) for 4 months; the control group received standard treatment only.

Results. The four-month metabolic therapy failed to substantially improve the pulse wave velocity (PWV) in elastic arteries. In muscular arteries, PWV significantly decreased during the treatment with isosorbide dinitrate, which negatively affected endothelium-dependent vasodilation of radial arteries. However, trimetazidine treatment was associated with a significant improvement in endothelial function, as well as with a significant reduction in anginal FC and a substantial improvement in exercise capacity.

Trimethylhydrazinium propionate therapy was linked to non-significant positive dynamics of these parameters.

Conclusion. In stable angina patients, the combination of trimetazidine and standard antianginal therapy was associated with a significant improvement in endothelium-dependent vasodilation of muscular arteries. Considering its positive impact on endothelial function and the absence of direct effects on arterial tonus in stable angina, trimetazidine therapy was more effective than isosorbide dinitrate treatment.

Russ J Cardiol 2012, 1 (93): 24–30

Key words: Pulse wave velocity, endothelium-dependent arterial reactivity, trimetazidine, endothelial function.

Volgograd State Medical University¹, Volgograd; Volgograd Region Clinical Cardiology Centre², Volgograd; Clinical Polyclinic No. 12³, Volgograd; Volgograd Region Clinical Hospital No. 1⁴, Volgograd, Russia.