

## ПРИМЕНЕНИЕ МЕДИКАМЕНТОЗНЫХ СХЕМ ТЕРАПИИ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СЕРДЦА ПОСЛЕ Q-ИМ

Гафурова Р.М., Абдуллаев А.А., Умаханова З.А., Исламова У.А.

Дагестанская государственная медицинская академия МЗ и СР РФ, Махачкала

### Резюме

У 445 пациентов, перенесших Q-ИМ, (средний возраст – 54,3 г., мужчин – 433, женщин – 12) сразу после выписки из стационара, через 6 и 12 мес исследованы ЭхоКГ-параметры ремоделирования ЛЖ. В качестве наиболее информативных показателей вычислены индекс сферичности, систолический миокардиальный стресс и индекс относительной толщины сердца. В зависимости от назначенной 3-месячной терапии были рандомизированы 3 группы вмешательства из 300 пациентов: 1-я группа (n=87) в дополнение к стандартной терапии, включавшей метопролол, аспирин, статины и по показаниям – другие средства, получала эналаприл в сочетании с триметазидином, 2-я группа (n=105) – триметазидин и 3-я группа (n=108) – эналаприл. Контрольная группа со стандартной терапией (n=145) была адекватна для сравнения всем группам вмешательства по полу, возрасту и характеру поражения миокарда. В группах вмешательства через 6 мес отмечалось улучшение эхокардиографических параметров ремоделирования ЛЖ, в то время как в контрольной группе отсутствовала положительная динамика этих показателей. Наиболее выраженное статистически достоверное улучшение показателей отмечено в группе с сочетанным применением триметазидина и эналаприла. Через год наблюдения показатели ремоделирования ЛЖ изменились незначительно по сравнению с таковыми при исходном исследовании.

**Ключевые слова:** Q-инфаркт миокарда, ремоделирование, эхокардиография.

Благоприятному течению ИБС в отдаленном постинфарктном периоде во многом способствуют мероприятия по вторичной медикаментозной профилактике, проведенные на ранних этапах наблюдения после выписки пациентов из стационара. Большинство больных, перенесших Q-инфаркт миокарда (Q-ИМ), сразу после выписки из стационара остается вне поля зрения участковых терапевтов. Им все еще не организовано квалифицированное и полноценное наблюдение с определением эффективности и безопасности проводимого медикаментозного лечения с учетом показателей эхокардиографического (ЭхоКГ) метода исследования. Одним из наиболее важных факторов, определяющих прогноз больного в постинфарктном периоде, является состояние функции левого желудочка (ЛЖ), что определяется развитием адаптивного или дезадаптивного ремоделирования сердца. Последнее означает истончение стенки в зоне некроза, гипертрофию непогрязенного миокарда и дилатацию камер сердца, в развитии которых при ИМ важную роль играет активация симпатoadреналовой (САС) и местной тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) систем сердца [3, 6, 13, 14].

Метаболизм миокарда можно рассматривать как объект терапевтических воздействий, существенно повышающих эффективность консервативного лечения больных ИБС. Показано благоприятное влияние миокардиального цитопротектора триметазидина при различных формах ИБС не только на степень выраженности ишемии, но и на обусловленную ею регионарную и глобальную дисфункцию миокарда [5, 9], регрессию размеров ЛЖ, что расценено как благоприятное влияние на ремоделирование ЛЖ [8]. В настоящее время

уже не вызывает сомнения, что ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) способны предотвратить и замедлить процесс ремоделирования ЛЖ. Благоприятное их влияние на сердечно-сосудистую гемодинамику и выживаемость больных после ИМ достаточно подробно освещено в литературе [6, 15]. Многоцентровыми плацебо-контролируемыми исследованиями доказана высокая эффективность раннего назначения  $\beta$ -адреноблокаторов больным ИМ [10, 11]. Совместное применение  $\beta$ -блокатора и ингибитора АПФ более значимо улучшает прогноз и выживаемость больных после ИМ, нежели монотерапия ингибитором АПФ [17].

Целью данного исследования явилось сравнительное определение роли различных медикаментозных программ, проведенных в ранний амбулаторный период наблюдения, в профилактике развития дезадаптивного ремоделирования сердца у пациентов, перенесших Q-ИМ.

### Материалы и методы

Проведено открытое клинически контролируемое проспективное годичное исследование с предварительно достигнутым информированным согласием 477 пациентов, перенесших первичный Q-ИМ, в возрасте 35-65 лет (средний возраст –  $54,3 \pm 1,2$  г.). Набор этого числа пациентов составил 4,5 года. Они были первично обследованы в день выписки из стационара (в среднем  $20,1 \pm 2,3$  дня от начала Q-ИМ). В дальнейшем из анализа были исключены 32 (6,7%) из них в связи с изменением места жительства, несоблюдением протокола исследования или смертным исходом. Следовательно, анализ результатов годичного наблюдения после амбу-

латорного 3-месячного медикаментозного лечения испытываемыми препаратами проведен у 445 пациентов.

Критериями исключения были:

- мелкоочаговый и повторный ИМ;
- фракция выброса левого желудочка  $\leq 40\%$ ;
- внутрижелудочковые блокады и фибрилляция предсердий;
- неконтролируемая артериальная гипертония;
- клапанные пороки сердца;
- сахарный диабет;
- хронические обструктивные заболевания легких;
- неудовлетворительная визуализация сердца;
- наличие числа сердечных сокращений в покое более 100 в 1 мин.

Среди исследованных пациентов (табл. 1) мужчин было 433 (97,3%), женщин — 12 (2,7%), переднебоковой ИМ имел место у 284 (63,8%), задненижний — у 161 (36,2%). Стенокардия II ФК зарегистрирована у 196 (44,0%), III ФК — у 67 (15,0%), желудочковая экстрасистолия II градации по Lown — у 143 (32,1%) пациентов. Гипертонической болезнью страдали 237 (53,3%) лиц, гиперхолестеринемия более 6,0 ммоль/л имела место у 162 (36,4%), индекс массы тела более 25 — у 87 (19,6%), курили 288 (64,7%) пациентов. По большинству признаков (пол, возраст, характер поражения миокарда, фоновые и сопутствующие заболевания) группы были сопоставимы.

Рандомизация на группы наблюдения проведена методом случайного отбора. В контрольную группу вошли 145 пациентов с постоянным стандартным лечением, включающим аспирин 125 мг однократно после завтрака, метопролол — 50–100 мг/сут с двукратным приемом, симвастатин 10–20 мг однократно вечером и по показаниям — нитросоединения и другие препараты. Группы вмешательства с постоянным стандартным лечением в сочетании с испытываемыми препаратами составили 300 человек, в том числе: 1-я группа включала 87 пациентов, принимавших триметазидин с эналаприлом, 2-я группа — 105 пациентов, принимавших триметазидин, 3-я группа — 108 пациентов, принимавших эналаприл. Дозы последнего с постепенным титрованием, начиная с 2,5 мг/сут., составили 10–20 мг, триметазида МВ — 70 мг/сут. Продолжительность лечения испытываемыми препаратами — 3 мес.

Состояние систолической и диастолической функций изучали методом эхокардиографии аппаратом «Aloka SSD 2200» по стандартной методике с использованием рекомендаций Американского эхокардиографического общества в динамике на 16–24-й дни от начала Q-ИМ и через 6 и 12 мес после исходного исследования. Измеряли толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки (ТЗС) ЛЖ. Рассчитывали по методике Simpson следующие показатели: конечные систолический и диастолический размеры (КСР и КДР) и объемы (КСО и КДО) ЛЖ, ударный

объем (УО) и фракцию выброса ЛЖ. Для оценки развития ремоделирования ЛЖ рассчитывались индекс сферичности (ИС ЛЖ) по методу G. Mitchel и соавт. [14], систолический миокардиальный стресс (МС ЛЖ) по формуле:  $0,334 \times \text{САД} \times \text{КСР}_{\text{ЛЖ}} / \text{ТЗС}_{\text{ЛЖ}} \times [1,0 + (\text{ТЗС}_{\text{ЛЖ}} / \text{КСР}_{\text{ЛЖ}})]$  дин/см<sup>2</sup>. По формуле  $(\text{ТМЖП} + \text{ТЗС}_{\text{ЛЖ}}) / \text{КДР}_{\text{ЛЖ}}$  рассчитывался индекс относительной толщины стенки ЛЖ (2Н/D) [2], за повышение которого принимались значения 0,45 и более.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью пакета программ «STATISTICA 5.1» (StatSoft, США). Производился расчет средних значений и стандартных отклонений, а также определение достоверности различий с применением t-критерия Стьюдента (при  $p < 0,05$ ).

### Результаты и обсуждение

В первых 3 группах (табл. 2) через 6 мес отмечалось улучшение эхокардиографических параметров ремоделирования ЛЖ, в то время как в контрольной группе отсутствовала положительная динамика этих показателей: в 1-й группе отмечалось уменьшение ИС ЛЖ на 4,0% и МС ЛЖ — на 3,3% и увеличение ИОТС ЛЖ на 8,3%; во 2-й группе эти же показатели изменились на -1,3; -2,6 и +2,6% соответственно; в 3-й группе — на -2,7; -4,1 и +5,1% соответственно; в контрольной группе — на +1,1; +0,5 и -2,8% соответственно.

Через год наблюдения динамика показателей в группах исследования была следующей: в 1-й группе ИС ЛЖ — -6,7; МС ЛЖ — 7,8 и ИОТС ЛЖ — +16,3%; во 2-й группе их значения изменились — -2,6; -4,3 и +5,2% соответственно; в 3-й группе — -5,4; -5,1 и +9,9% соответственно; в контрольной группе — +2,2; +1,0 и -5,6% соответственно.

В раннем постинфарктном периоде процесс ремоделирования миокарда зависит не только от размеров и локализации очага некроза, но и от состояния переинфарктной зоны. Раннее ремоделирование сердца носит адаптивно-компенсаторный характер. Однако гиперактивность САС и РААС в последующем способствует развитию дезадаптивного ремоделирования ЛЖ, что требует своевременного адекватного медикаментозного вмешательства для профилактики событий, определяющих качество жизни и прогноз больных. Согласно данным Lamas et al. [13], индексы сферичности и относительной толщины стенки ЛЖ являются одними из наиболее точных предикторов развития и прогрессирования ХСН и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний ( $p = 0,006$  и  $p = 0,002$  соответственно).

В нашем исследовании предпринята попытка предотвращения дезадаптивного ремоделирования миокарда путем использования комбинации из 3 препаратов — эналаприла, метопролола и триметазида — в первые 3 месяца после выписки из стационара пациентов, перенесших Q-ИМ. Этот период считается наибо-

Таблица 1

Клиническая характеристика больных

Показатель	Группы исследования			
	1-я (n=87)	2-я (n=105)	3-я (n=108)	Контроль-ная (n=145)
Пол: мужчины	84	104	104	141
женщины	3	1	4	4
Средний возраст, годы	54,3±1,4	54,4±1,5	54,2±1,2	54,3±1,1
Локализация ИМ: передний	57	66	68	93
нижний	30	39	40	52
Стенокардия напряжения: II ФК	38	46	48	64
III ФК	13	16	16	22
Гипертоническая болезнь	45	58	57	77
Желудочковая экстрасистолия	28	34	35	46
Гиперхолестеринемия >6,0 ммоль/л	34	39	36	53
Индекс массы тела >25	15	23	20	29
Курение	57	69	64	98

Таблица 2

Динамика показателей ремоделирования сердца у больных ИБС в течение года амбулаторного лечения после перенесенного Q-ИМ (M±m)

Группы исследованных	Исходно	Периодичность исследования	
		6 мес	12 мес
<b>Индекс сферичности ЛЖ</b>			
1-я группа (n=87)	0,75±0,02	0,72±0,03 <sup>***</sup> -4,0%	0,70±0,02 <sup>***</sup> -6,7%
2-я группа (n=105)	0,79±0,02	0,78±0,02 <sup>***</sup> -1,3%	0,77±0,03 <sup>***</sup> -2,6%
3-я группа (n=108)	0,75±0,03	0,73±0,24 <sup>***</sup> -2,7%	0,71±0,22 <sup>***</sup> -5,4%
Группа сравнения (n=145)	0,92±0,01	0,93±0,02 +1,1%	0,94±0,01 +2,2%
		<sup>***</sup> p <sub>K-1.2.3.</sub> < 0,001	<sup>***</sup> p <sub>K-1.2.</sub> < 0,001 <sup>*</sup> p <sub>K-3.</sub> < 0,05
<b>Систолический миокардиальный стресс ЛЖ (дин/см<sup>2</sup>)</b>			
1-я группа (n=87)	179,9±14,8	171,8± 7,4 <sup>**</sup> -3,3%	168,4±11,1 -7,8%
2-я группа (n=105)	181,1± 6,9	178,2±10,1 <sup>***</sup> -2,6%	174,1±11,7 -4,3%
3-я группа (n=108)	182,4±14,2	180,4±10,9 -4,1%	178,4±12,3 -5,1%
Группа сравнения (n=145)	181,2± 3,9	182,1± 3,9 +0,5%	183,0± 4,9 +1,0%
		<sup>**</sup> p <sub>K-1.</sub> < 0,01 <sup>***</sup> p <sub>K-1.3.</sub> < 0,001 <sup>***</sup> p <sub>K-.2.</sub> < 0,001 <sup>*</sup> p <sub>K-2.</sub> < 0,05	
<b>Индекс относительной толщины стенок ЛЖ в диастолу</b>			
1-я группа (n=87)	0,36±0,03	0,39±0,04 +8,3%	0,42±0,04 +16,3%
2-я группа (n=105)	0,38±0,04	0,39±0,04 +2,6%	0,40±0,05 <sup>***</sup> +5,2%
3-я группа (n=108)	0,39±0,04	0,40±0,05 +5,1%	0,43±0,05 <sup>***</sup> +9,9%
Группа сравнения (n=145)	0,36±0,01	0,36±0,01 -2,8%	0,34±0,02 -5,6%
		p <sub>K-1.2.3.</sub> > 0,05	p <sub>K-1.</sub> > 0,05 <sup>**</sup> p <sub>K-.2.</sub> < 0,01 <sup>***</sup> p <sub>K-.3.</sub> < 0,001

**Примечание:** <sup>\*</sup>p < 0,05, <sup>\*\*</sup>p < 0,01, <sup>\*\*\*</sup>p < 0,001 – достоверность изменений относительно контрольной группы, % – процент изменений по сравнению с результатами первичного исследования.

более опасным для больных с острым коронарным синдромом [1]. Данное сочетание медикаментозных средств выбрано с учетом их доступности для длительного амбулаторного применения, что определяет приверженность пациентов лечению. Полученные нами результаты исследования ЭхоКГ-параметров свидетельствуют о том, что использованная комбинация лекарств способна предупредить развитие дезадаптивного ремоделирования ЛЖ в большей степени, нежели при раздельном

применении этих средств. Эти данные согласуются с результатами, полученными в других исследованиях. Так, лечение триметазином в течение 1,5-6 месяцев в постинфарктном периоде привело к улучшению внутрисердечной гемодинамики и достоверной регрессии размеров ЛЖ, улучшению систолической и диастолической функций ЛЖ [4]. Ингибиторы АПФ могут затормозить процесс ремоделирования: остановить снижение фракции выброса и увеличение объемов ЛЖ [3].

Метопролола сукцинат в сочетании с эналаприлом приводил к дополнительному уменьшению объемов и повышению ФВ ЛЖ [7]. Обращает на себя внимание тот факт, что показатели ремоделирования миокарда изменились существенно и достоверно в первые 6 мес. от начала Q-ИМ, в то же время изменения их во вторую половину года были незначительными. Из этого следует, что сокращение объема медикаментозного вмешательства может быть реализовано через 6 месяцев от начала заболевания за счет эналаприла и триметазида. При этом должны отсутствовать прямые показания к их назначению – признаки дисфункции миокарда при ЭхоКГ-исследовании и эпизоды ишемии миокарда при суточном мониторинге ЭКГ по Холтеру, не говоря уже о наличии приступов стенокардии или кли-

нических проявлений развивающейся хронической сердечной недостаточности.

Таким образом, включение миокардиального цитопротектора триметазида в состав стандартной терапии вместе с метопрололом и эналаприлом в раннем постинфарктном периоде у пациентов, перенесших Q-ИМ, обосновано большей эффективностью данного сочетания в предупреждении ремоделирования миокарда, нежели их раздельное использование. С учетом полученных нами результатов динамики показателей ЭхоКГ-исследования, сокращение числа используемых медикаментозных средств с целью профилактики дезадаптивного ремоделирования ЛЖ в постинфарктном периоде обосновано через 6 мес. от начала Q-ИМ при отсутствии других показаний к их применению.

### Литература

1. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Лечение больных после острых коронарных синдромов //Consilium medicum.-2004.-том 6.- №11.-С.823-830.
2. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Орлова Я.А. и др. Магниторезонансная томография в оценке ремоделирования левого желудочка у больных с сердечной недостаточностью //Кардиология.-1996.-№4.-С.15-23.
3. Беленков Ю.Н. Ремоделирование левого желудочка: комплексный подход //Сердечная недостаточность.-2002.-№3(4).-С.161-163.
4. Горбаченков А.А., Хобот В.В. Триметазидин улучшает функцию левого желудочка и клиническое течение заболевания в постинфарктном периоде //Кардиоваскулярная терапия и профилактика.-2004.- №3.-С. 81-89.
5. Маколкин В.И. Проблема цитопroteкции у больных ИБС. Труды первого международного научного форума «Кардиология-99».-М.-1999.-С.86-90.
6. Мареев В.Ю., Скворцов А.А. Ингибиторы АПФ у больных, перенесших инфаркт миокарда //Сердце.-2002.-№1.-С.38-40.
7. Сыркин А.Л., Полтавская М.Г., Шумилова К.М. и др. Влияние метопролола CR/XL на постинфарктное ремоделирование и нарушения ритма сердца у больных с хронической сердечной недостаточностью //Кардиология.-2003.-№6.-С.48-53.
8. Терещенко С.Н., Акимова О.С. и соавт. Цитопротектор триметазидин в комплексной терапии постинфарктной хронической сердечной недостаточности //Кардиология.-1999.-т.39.- №9.-С.48-52.
9. Шляхто Е.В., Нифонтов Е.М., Рыжкова Д.В. и др. Метаболизм миокарда при ишемической болезни сердца: возможности фармакологической коррекции //Кардиоваскулярная терапия и профилактика.-2004.-№3.-С.36-48.
10. Явелов И.С. Влияние β-блокаторов на смертность больных с сердечной недостаточностью: мета-анализы проведенных исследований //Русский медицинский журнал.-1998.-С 1061-1064.
11. Aronov W.S. Use of beta-blockers during and after myocardial infarction //Comprehensive Therapy.-1998.-v.24.-P.327-331.
12. Kay L., Finelli C., Aussedat J. et al. Improvement of long-term preservation of the isolated arrested rat heart by trimetazidine: effect on the energy state and mitochondrial function //Am J Cardiol.-1995.- 76:45B-9.
13. Lamas G.A., Pfeffer M.A., Braunwald E. Patency of the infarct related coronary artery and left ventricular geometry //Am. J. Cardiol.-1991:68:41D-51D.
14. Mitchell G.F., Pfeffer M.A. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: progression toward heart failure //Heart Failure 1992.-№8.-P.55-69.
15. Olivetti R. Post-IM left ventricular remodeling //Mediografia.-1997.-№19.-P.57-61.
16. Sahn D.J., De Maria A., Kisslo J. et al. The committee on M-mode standardization of the American Society of Echocardiography. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: result of a survey of echocardiographic measurements //Circulation.-1978.-№58.-P.1072-1083.
17. Vantrimpont P., Rouleau J.L. et al. Additive beneficial effects of beta-blockers to angiotensin-converting enzyme-inhibitors in the Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) Study //J. Am. Coll. Cardiol.-1997.-29:2:229-236.

### Abstract

*In 445 patients after Q-wave myocardial infarction, Q-IM (mean age 54,3 years; 433 men, 12 women), echocardiographic parameters of left ventricular (LV) remodeling were examined after the discharge, 6 and 12 months later. Sphericity index, systolic myocardial stress and relative heart wall thickness parameters were calculated. All patients were randomized into three intervention groups: Group I (n=87) received standard therapy (metoprolol, aspirin, statins, other medications if necessary); plus enalapril and trimetazidine; Group II (n=105) – trimetazidine; Group III (n=108) – enalapril. Control group (n=145), receiving standard therapy only, was matched by gender, age, and myocardial damage type. Six months later, echocardiography LV remodeling parameters improved in all three intervention groups (especially in trimetazidine plus enalapril group), remaining unchanged in the control group. One year later, LV remodeling parameters did not differ significantly from the baseline ones.*

**Keywords:** Q-wave myocardial infarction, remodeling, echocardiography.

Поступила 14/09-2006