

Влияние кетотифена на систолическую функцию миокарда и функциональное состояние больных с хронической сердечной недостаточностью, обусловленной ишемической болезнью сердца, на фоне сахарного диабета 2-го типа

В.И. Волков, Э.Н. Сердобинская-Канивец, С.А. Серик, Л.М. Самохина

ГУ «Институт терапии им. Л.Т. Малой» АМН Украины, г. Харьков

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2-го типа, химаза, фракция выброса, кетотифен

Несмотря на совершенствование терапевтических схем, базирующихся на результатах многочисленных многоцентровых исследований, хроническая сердечная недостаточность по-прежнему характеризуется прогрессирующим течением и высокой смертностью. Указанные проблемы заставляют клиницистов искать новые пути их патогенетического решения.

В последние годы внимание многих исследователей привлекают тучные клетки, количество и активность которых значительно возрастают в миокарде при сердечной недостаточности. Тучные клетки оказывают патогенетическое действие посредством биологически активных веществ, которые содержатся в их гранулах и при разрушении последних попадают в интерстициальную ткань и кровоток. К таким веществам относятся провоспалительные цитокины – трансформирующий фактор роста β , фактор некроза опухолей α , различные интерлейкины, а также ферменты независимого от ангиотензинпревращающего фермента пути образования ангиотензина II – химаза, триптаза, катепсин G, карбоксипептидаза [6]. Особый интерес представляет химаза, которая, помимо тканевого образования ангиотензина II, непосредственно увеличивает уровень альдостерона, повышает активность фактора некроза опухолей α [13], конвертирует латентный трансформирующий фактор роста β в активный [12], активизирует металлопротеиназу-1 [11], -3 и -9 [4]. Активация перечисленных выше медиаторов приводит к разрушению межклеточного матрикса, развитию интерстициального фиброза, ухудшению внутрисердечной гемодинамики и снижению

сократительной функции миокарда. Индуцируя апоптоз кардиомиоцитов и сосудистых гладкомышечных клеток посредством разрушения фибронектина с последующим нарушением фокальной адгезии [6, 9, 11], данная протеиназа способствует уменьшению числа кардиомиоцитов и увеличению количества несократительных элементов миокарда, что дополнительно способствует нарушению контрактильной функции сердца.

В ранее проведенном нами исследовании было показано, что сердечная недостаточность, обусловленная ишемической болезнью сердца, особенно при сочетании с сахарным диабетом (СД) 2-го типа, характеризуется повышением активности химазы [2]. Поэтому именно у этой категории пациентов будет интересным изучение применения фармакологических веществ, селективно модулирующих активность тучных клеток сердца и уменьшающих активность химазы.

Перспективным представляется изучение кетотифена – препарата из группы стабилизаторов мембран тучных клеток, фармакологическое действие которого заключается в способности предотвращать дегрануляцию тучных клеток, а следовательно, уменьшать выход в окружающую среду биологически активных веществ, которые в них содержатся. В экспериментальной работе J. Janicki и G.L. Brower подтвердили эффективность применения этого препарата при сердечной недостаточности у животных [10]. Клинических данных об эффектах кетотифена при сердечной недостаточности пока нет.

Цель работы – оценить влияние кетотифена на систолическую функцию левого желудочка и

Таблиця 1

Исходная характеристика пациентов с сердечной недостаточностью, обусловленной ишемической болезнью сердца, с сахарным диабетом и без него

Показатель	Величина показателя (M±m) у больных	
	без СД (n=48)	с СД (n=51)
Средний возраст, годы	58,06±1,28	59,31±1,08
ФК по NYHA	2,62±0,10	2,67±0,08
ФВ ЛЖ, %	51,48±1,68	52,14±1,44
Индекс массы тела, кг/м ²	29,86±0,94	31,68±0,91
ЧСС в 1 мин	75,04±1,72	74,65±1,65
Дистанция 6-минутной ходьбы, м	307,69±11,12	251,04±14,41*
Химаза, Е·10 ⁻³	5,74±0,64	8,12±0,88*
	Частота выявления показателя	
Пациенты мужского пола	38 (79,16 %)	34 (66,66 %)
Гипертоническая болезнь	46 (95,83 %)	49 (96,07 %)
ИМ в анамнезе	33 (68,75 %)	35 (68,62 %)
Постинфарктная аневризма	9 (18,75 %)	11 (21,56 %)

Примечание. * – различия показателей достоверны по сравнению с таковыми у больных без СД (P<0,05). ЧСС – частота сокращений сердца; ИМ – инфаркт миокарда в анамнезе.

функциональное состояние больных с хронической сердечной недостаточностью, обусловленной ишемической болезнью сердца, и сахарным диабетом 2-го типа во взаимосвязи с активностью химазы.

Материал и методы

В исследование включено 99 больных с хронической сердечной недостаточностью II–IV функционального класса (ФК), обусловленной ишемической болезнью сердца (стабильная стенокардия напряжения, верифицированная с использованием проб с дозированной физической нагрузкой – велоэргометрии или тредмил-теста; наличие постинфарктного кардиосклероза; стентирование или аортокоронарное шунтирование в анамнезе). У 51 больного диагностирован СД 2-го типа. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Все больные получали стандартную терапию: эналаприл в дозе 5–20 мг/сут, бисопролол – 2,5–10 мг/сут, ацетилсалициловую кислоту – 75–100 мг/сут, диуретики в эффективных дозировках, при фракции выброса (ФВ) левого

желудочка (ЛЖ) менее 35 % назначали спиронолактон в дозе 25–50 мг/сут, ряду пациентов с антиангинальной целью добавляли нитраты – изосорбид-5-мононитрат в дозе 20–60 мг/сут. Больные с СД принимали метформин гидрохлорид в дозе 500–1700 мг/сут и/или гликлазид – 80–320 мг/сут. Путем случайной выборки (в порядке последовательности поступления в стационар) пациентам сроком на 3 мес назначали кетотифен (ЗАО «Лекхим-Харьков», Украина) в дозе 3 мг/сут (выбор дозы, превышающей стандартную, обусловлен стремлением достижения более раннего и выраженного клинического эффекта). Было сформировано четыре группы: больные с СД, получающие кетотифен (n=25), больные с СД, получающие только стандартную терапию (n=26), пациенты без СД, получающие кетотифен (n=23), пациенты без СД, получающие только стандартную терапию (n=25). В исследование не включали больных с недавними (до 10 дней) эпизодами острой сердечной недостаточности, нестабильной стенокардией, СД 1-го типа, уровнем гликозилированного гемоглобина более 10 %, острыми и хроническими воспалительными заболеваниями в стадии обострения.

Проведение данной работы было разрешено этической комиссией ГУ «Институт терапии им. Л.Т. Малой АМН Украины» (протокол № 1 от 11.01.2006 г.). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Активность химазы определяли в сыворотке крови высокочувствительным ферментативным методом. Метод основан на использовании в качестве субстрата протеолитической реакции иммобилизованного на поверхности полистирола маркерного фермента (пероксидаза хрена), который предварительно был конъюгирован с субстратом белковой природы [3].

Для определения уровня химазы предварительно проводили реакцию подавления ферментов, таких как трипсин, плазмин, сывороточный калликреин, а также частично тонин (имеет и трипсин-, и химотрипсинподобную активность), добавлением в отношении 1:1 по объему соевого ингибитора трипсина в концентрации 0,01 мкг/мл, инкубировали 5 мин при 37 °С. Потом проводили реакцию расщепления иммобилизованного комплекса маркерного фермента и фрагмента 3-8 ангиотензина II. Результаты выражали в Е (мкмоль субстрата в 1 мин)·10⁻³.

После удаления продуктов реакции определяли остаточную активность маркерного фермента при помощи фотометра-анализатора иммуноферментного Humareader № 2106-1709 (Human, Германия).

В исследовании использовали трипсин (Spofa, Чехия), фрагмент 3-8 ангиотензина II, пероксидазу хрена, апротинин (ICN, США), соевый ингибитор трипсина (Reanal, Венгрия), альбумин сыворотки быка, протаминсульфат, полистироловые планшеты (Россия).

Всем больным в начале периода наблюдения и через 3 мес проводили эхокардиографическое исследование с определением ФВ ЛЖ методом Teichholz на сонографе Aloka SSD-280 LS № 41M7583 (Япония). Функциональное состояние больных оценивали при помощи теста с 6-минутной ходьбой по стандартной методике [8]. Так как применение кетотифена может сопровождаться развитием тромбоцитопении у лиц с СД при одновременном приеме с пероральными противодиабетическими препаратами, для оценки безопасности приема этого препарата оценивали количество тромбоцитов в период скрининга и через 3 мес от начала терапии. Клинический анализ крови с определением количества тромбоцитов (норма $180-320 \cdot 10^9/\text{л}$) проводили на полуавтоматическом гематологическом анализаторе «MS-4» № 3B0435 (Франция). Статистические данные обрабатывали с использованием программы Statistika 6.0 (StatSoft Inc, США).

Результаты и их обсуждение

Оценка ФВ ЛЖ, ФК по NYHA и дистанции 6-минутной ходьбы относится к методам, позволяющим объективизировать и стандартизировать состояние пациентов с сердечной недостаточностью [5]. Исходно группы пациентов с СД и без него не отличались по ФВ ЛЖ и ФК по NYHA (см. табл. 1). Было выявлено достоверное различие по результатам теста с 6-минутной ходьбой, у больных с СД дистанция, пройденная во время теста, была значимо ($P < 0,05$) меньше, чем у больных без СД. Также было отмечено более выраженное ($P < 0,05$) повышение активности химазы в группе пациентов с СД (см. табл. 1), что совпадает с ранее полученными нами данными [2].

В ходе исследования была проанализирована связь между активностью химазы, ФВ ЛЖ, ФК по NYHA и пройденной дистанцией в тесте

Таблица 2

Оценка корреляционной связи между активностью химазы и различными показателями у пациентов с сердечной недостаточностью, обусловленной ишемической болезнью сердца, с сахарным диабетом и без него

Показатель	Больные без СД (n=48)		Больные с СД (n=51)	
	r	P	r	P
ФВ ЛЖ, %	-0,73	<0,05	-0,51	<0,05
ФК по NYHA	0,43	<0,05	0,21	>0,05
Дистанция 6-минутной ходьбы, м	-0,61	<0,05	-0,42	<0,05

6-минутной ходьбы. Для анализа силы связи использована классификация корреляционных связей по Э.В. Ивантер и А.В. Коросову [1]. Выявлена сильная отрицательная корреляционная связь между активностью химазы и ФВ ЛЖ у больных без СД и средняя – у больных с СД (табл. 2). У пациентов с СД и без него установлена умеренная корреляционная связь активности химазы с дистанцией 6-минутной ходьбы, а с ФК корреляция умеренной силы была отмечена только у больных без СД (см. табл. 2). Выявленная нами взаимосвязь между активностью химазы, ФВ ЛЖ и дистанцией 6-минутной ходьбы дополнительно свидетельствует об участии этой протеиназы в процессах развития и прогрессирования сердечной недостаточности.

Исходно пациенты с СД и без него, вошедшие в группы применения кетотифена и стандартной терапии, не отличались по ключевым клиническим показателям (табл. 3).

Оценку эффективности терапии проводили на основе изменения ФВ ЛЖ, пройденной дистанции по данным 6-минутного теста и активности химазы. Исходные средние суточные дозы эналаприла, бисопролола и средненедельные дозы фуросемида в группах пациентов, принимавших кетотифен и стандартную терапию, с СД и без него, были сопоставимы (табл. 4). Через 3 мес проводимой терапии дозы эналаприла и бисопролола несколько увеличились, а фуросемида – уменьшились по сравнению с исходными их значениями, однако выявленные различия оказались недостоверными ($P > 0,05$). При сравнении доз указанных препаратов между группами достоверных различий также не наблюдали (см. табл. 4).

В динамике лечения у больных без СД, принимающих кетотифен, уже через 3 мес отмечено значимое ($P < 0,05$) увеличение ФВ ЛЖ (см. табл. 4). У пациентов без СД, получающих

Таблиця 3

Исходная клиническая характеристика пациентов с сахарным диабетом и без него, составивших группы применения кетотифена и стандартной терапии

Показатель	Величина показателя (M±m) у больных			
	без СД (n=48)		с СД (n=51)	
	стандартная терапия (n=25)	кетотифен (n=23)	стандартная терапия (n=26)	кетотифен (n=25)
Средний возраст, годы	58,60±1,90	57,47±1,73	59,96±1,67	58,64±1,39
ФК по NYHA	2,48±0,15	2,78±0,16	2,62±0,11	2,72±0,12
Индекс массы тела, кг/м ²	29,89±1,27	29,81±1,42	31,85±1,25	31,52±1,35
ЧСС в 1 мин	76,16±2,75	73,83±2,05	74,92±2,46	74,36±2,23
	Частота выявления показателя			
Пациенты мужского пола	20 (80 %)	18 (78,26 %)	16 (61,54 %)	18 (72 %)
Гипертоническая болезнь	24 (96 %)	22 (95,65 %)	25 (96,15 %)	24 (96 %)
ИМ в анамнезе	16 (64 %)	17 (73,91 %)	18 (69,23 %)	17 (68 %)
Постинфарктная аневризма	5 (20 %)	4 (17,39 %)	6 (23,07 %)	5 (20 %)
Фибрилляция предсердий	6 (24 %)	5 (21,74 %)	7 (26,92 %)	6 (24 %)

Таблиця 4

Динамика функциональных показателей и активности химазы под влиянием лечения у больных с сердечной недостаточностью, обусловленной ишемической болезнью сердца, с сахарным диабетом и без него

Показатель	Величина показателя (M±m) у больных							
	без СД (n=48)				с СД (n=51)			
	стандартная терапия (n=25)		кетотифен (n=23)		стандартная терапия (n=26)		кетотифен (n=25)	
	исходно	через 3 мес	исходно	через 3 мес	исходно	через 3 мес	исходно	через 3 мес
ФВ ЛЖ, %	53,41±2,32	55,28±1,85	49,37±2,43	53,87±2,21*	53,48±1,99	55,11±1,99	50,74±2,09	53,28±1,62
Дистанция 6-минутной ходьбы, м	307,68±14,47	365,32±15,34*	307,69±19,42	405,00±17,68*°	248,53±21,48	338,65±21,91*	253,64±19,55	379,28±15,11*°
Химаза, E·10 ⁻³	5,75±0,88	6,54±1,03	5,73±0,95	4,08±1,34*	8,16±1,35	9,20±1,28	8,07±1,16	6,02±1,16°
Эналаприл, мг/сут	12,00±1,35	14,40±1,23	11,19±1,46	13,78±1,28	11,15±1,57	13,92±1,30	13,40±1,25	14,20±1,18
Бисопролол, мг/сут	5,80±0,64	6,35±0,53	6,08±0,72	7,06±0,55	6,29±0,62	7,21±0,50	6,25±0,57	6,70±0,53
Фуросемид, мг/нед	19,20±9,27	9,60±5,78	20,00±10,29	12,17±7,30	27,69±11,26	19,23±8,03	27,20±8,86	16,80±5,37
Количество тромбоцитов крови ·10 ⁹ /л	319,64±14,82	310,04±16,95	301,56±16,36	289,48±15,70	282,73±16,22	280,16±14,49	315,64±13,26	309,80±15,23

Примечание. Различия показателей достоверны по сравнению с таковыми: * – до лечения (P<0,05); ° – в группе стандартной терапии (P<0,05). То же в табл. 5.

только стандартную терапию, достоверных изменений систолической функции ЛЖ не выявлено (см. табл. 4). При СД повышение ФВ ЛЖ на 2,95 % в группе стандартной терапии и на 4,76 % в группе применения кетотифена оказалось несущественным (P>0,05).

У всех обследованных в конце наблюдения достоверно (P<0,05) увеличилась дистанция 6-минутной ходьбы, которая у больных без СД в

группе стандартной терапии повысилась на 14,02 %, в группе применения кетотифена – на 20,19 %, а у больных с СД – соответственно на 26,61 и 31,12 % (см. табл. 4).

При анализе активности химазы у больных, получающих стандартную терапию, значимых изменений не выявлено, хотя имелось незначительное увеличение по сравнению с исходными данными: у пациентов без СД – на 12,07 %,

Таблиця 5

Влияние кетотифена на фракцию выброса, дистанцию 6-минутной ходьбы и активность химазы в зависимости от исходного ее уровня

Показатель	Величина показателя (M±m) у больных							
	без СД (n=31) (химаза > 3,55 E·10 ⁻³)				с СД (n=34) (химаза > 5,22 E·10 ⁻³)			
	стандартная терапия (n=16)		кетотифен (n=15)		стандартная терапия (n=15)		кетотифен (n=19)	
	до лечения	через 3 мес	до лечения	через 3 мес	до лечения	через 3 мес	до лечения	через 3 мес
ФВ ЛЖ, %	49,14±3,09	52,81±2,62	45,66±3,28	52,60±2,89*	49,63±2,53	52,75±3,05	48,45±2,32	52,79±1,90*
Дистанция 6-минутной ходьбы, м	302,06±20,91	348,44±21,86*	276,93±22,24	395,00±23,37*°	210,40±30,68	314,00±29,89*	249,21±23,63	372,89±17,88*°
Химаза, E·10 ⁻³	8,14±0,91	6,49±1,32	8,15±0,96	5,00±1,98*	12,85±1,37	10,34±1,77	10,18±1,12	7,00±1,41*°

у больных с СД – на 11,30 % (см. табл. 4). У пациентов, получающих дополнительно кетотифен, активность протеиназы в конце лечения не только не увеличилась, а даже, хоть и недостоверно, снизилась: в группе без СД – на 33,55 %, у больных с СД – на 25,40 % (см. табл. 4). Достоверные изменения были получены только при сравнении конечных значений активности химазы у лиц, принимающих и не принимающих кетотифен, – снижение на 37,61 % в группе без СД и на 34,56 % в группе с СД (см. табл. 4).

При анализе переносимости и побочных эффектов кетотифена у 3 пациентов с СД и у 2 больных без СД отмечалась сонливость, легкое головокружение, общая слабость, исчезнувшие самостоятельно в первые дни после начала лечения. Два пациента с СД и один без СД отметили легкое седативное действие препарата. Уровни тромбоцитов значимо не изменялись ни в одной из групп (см. табл. 4).

На основании полученных данных можно сделать заключение, что дополнительное назначение кетотифена всем больным с сердечной недостаточностью при ишемической болезни сердца, независимо от наличия СД, хоть и не вызывает существенного снижения активности химазы по сравнению с исходными данными, однако приводит к значимому ее уменьшению по сравнению с таковой у лиц, получающих только стандартное лечение. Более выраженное улучшение систолической функции миокарда и дистанции 6-минутной ходьбы у больных, принимающих кетотифен, может быть обусловлено снижением активности химазы у этих больных.

В ранее опубликованной нами работе [2] изучена активность химазы в сыворотке крови у здоровых лиц, которая составила (5,01±0,51)

E·10⁻³. При анализе полученных результатов было выявлено, что не у всех больных с сердечной недостаточностью без СД (40,81 %) и с СД (29,41 %) происходит активация этой протеиназы по сравнению с контролем. В литературе имеются данные о том, что провоспалительные цитокины и оксидантный стресс стимулируют пролиферацию и дегрануляцию тучных клеток [7], которые как было указано выше, являются основным местом биосинтеза химазы. Соответственно, низкий базальный уровень химазы может быть обусловлен отсутствием выраженного иммуновоспалительного компонента патогенеза сердечной недостаточности у ряда больных. Можно предположить, что у лиц с низкой исходной активностью химазы, или низким содержанием тучных клеток, или их «стабильным» состоянием применение стабилизатора мембран тучных клеток окажется менее эффективным. Поэтому мы проанализировали динамику активности химазы под влиянием кетотифена у больных с наиболее высокой исходной ее активностью (два верхних тертиля), которая при СД была выше 5,22 E·10⁻³, а без СД – выше 3,55 E·10⁻³. У всех пациентов – как с СД, так и без него – на фоне приема стабилизатора мембран тучных клеток отмечено достоверное (P<0,05) снижение уровня химазы по сравнению с начальными показателями (табл. 5). У больных, получающих только стандартную терапию, независимо от наличия СД, активность протеиназы достоверно (P>0,05) не изменялась (см. табл. 5). Параллельно снижению активности химазы улучшалась систолическая функция миокарда, значимое изменение которой также было выявлено только у больных, принимающих кетотифен (см. табл. 5). Достоверное увеличе-

ние дистанции 6-минутной ходьбы отмечено у всех пациентов как с СД, так и без него. У пациентов, получающих стабилизатор мембран тучных клеток, выявлено дополнительное достоверное повышение этого показателя ($P < 0,05$) (см. табл. 5).

Интересно, что по окончании проведенной терапии у пациентов, принимающих кетотифен, сохранилась взаимосвязь между активностью химазы и ФВ ЛЖ, коэффициент корреляции у больных без СД составил $-0,58$ ($P < 0,05$), с СД – $-0,55$ ($P < 0,05$) (рисунок). У пациентов, не принимающих кетотифен, анализ корреляционной связи между указанными показателями не выявил значимых изменений – коэффициент корреляции у больных без СД составил $-0,34$ ($P > 0,05$), с СД – $-0,43$ ($P > 0,05$). У всех пациентов, независимо от проводимой терапии, в конце исследования достоверной взаимосвязи между активностью химазы и дистанцией 6-минутной ходьбы не сохранилось ($P > 0,05$).

Учитывая полученные результаты, можно сделать вывод, что у больных с активностью химазы выше $5,22 \text{ E} \cdot 10^{-3}$ при СД и выше $3,55 \text{ E} \cdot 10^{-3}$ без СД добавление кетотифена к стандартной терапии способствует наиболее значимому снижению показателей этой протеиназы. Вероятно, за счет снижения активности химазы улучшается систолическая функция

миокарда не только у больных без СД, принимающих этот препарат, но и у наиболее тяжелой категории больных с СД. В свою очередь, улучшение систолической функции ЛЖ приводит к увеличению дистанции 6-минутной ходьбы, а значит, и к улучшению функционального состояния обследованных больных.

Таким образом, за счет снижения активности химазы и последующего улучшения систолической функции миокарда, кетотифен может стать перспективным препаратом, используемым для долгосрочного поддержания удовлетворительного функционального состояния больных с хронической сердечной недостаточностью, однако терапевтический потенциал препарата требует дальнейшего всестороннего изучения.

Выводы

1. У больных с хронической сердечной недостаточностью при ишемической болезни сердца и сахарном диабете 2-го типа активность химазы коррелирует с фракцией выброса левого желудочка и дистанцией 6-минутной ходьбы.
2. Назначение кетотифена при сердечной недостаточности и ишемической болезни сердца способствует существенному снижению активности химазы, что сопровождается улуч-

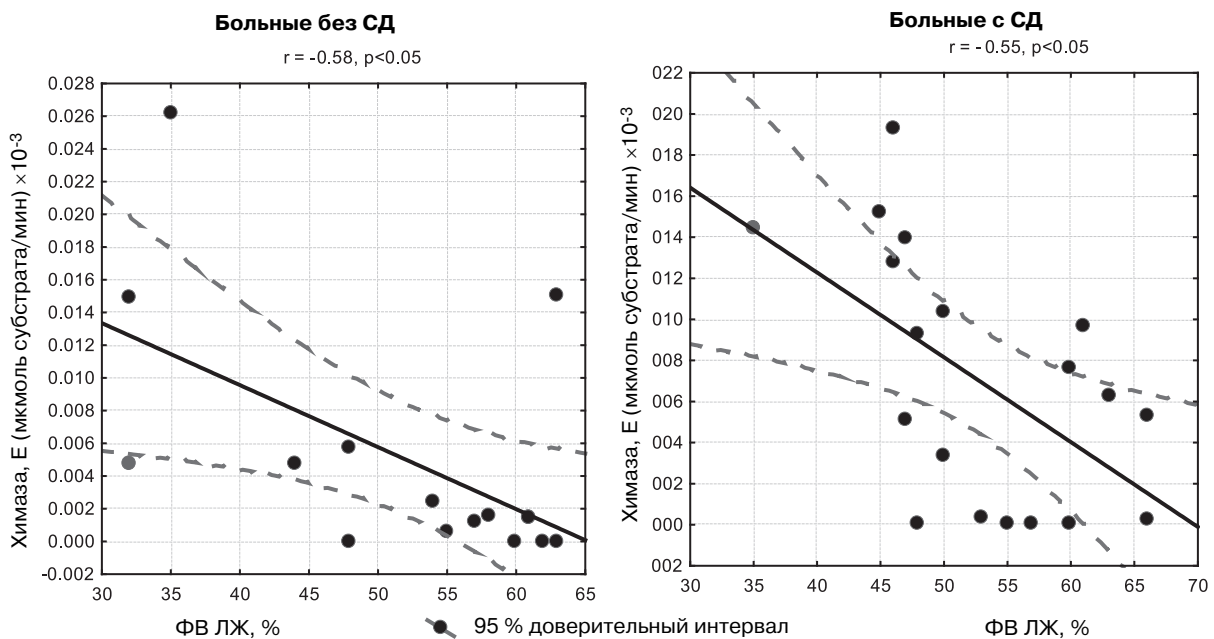


Рисунок. Взаимосвязь между активностью химазы и фракцией выброса после проведенной терапии кетотифеном у больных с сердечной недостаточностью, обусловленной ишемической болезнью сердца, с сахарным диабетом и без него.

шением систолической функции миокарда и увеличением дистанции 6-минутной ходьбы, в том числе у лиц с сахарным диабетом. Наиболее выраженный эффект кетотифена наблюдается у лиц с исходно более высоким уровнем химазы.

Литература

1. Ивантер Э.В. Основы биометрии: Введение в статистический анализ биологических явлений и процессов // Э.В. Ивантер, А.В. Коросов. – Петрозаводск: Изд-во Петрозаводск. Гос. Ун-та. – 1992. – 168 с.
2. Сердобинская-Канивец Э.Н., Волков В.И., Серик С.И., Самохина Л.М. Особенности участия сериновых протеиназ в патогенезе хронической сердечной недостаточности, обусловленной ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2-го типа // Укр. кардіол. журн. – 2009. – № 5. – С. 73-77.
3. Самохина Л.М., Дубинин А.А. Способ определения активности протеиназ или их ингибиторов в биологических жидкостях. – Патент России № 1655991 // МПК G 01 № 33/48, C 12 Q 1/38/. – заявка № 4654144, заявлено 22.02.89 г.; опубл. 20.01.94 г.
4. Chen L.Y., Li P., He Q. et al. Transgenic study of the function of chymase in heart remodeling // J. Hypertension. – 2002. – Vol. 20. – P. 2047-2055.
5. Dickstein K., Cohen-Solal A., Filippatos G. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 // Eur. Heart J. – 2008. – Vol. 29. – P. 2388-2442.
6. Doggrell S., Wanstall J. Vascular chymase: pathophysiological role and therapeutic potential of inhibition // Cardiovasc. Research. – 2004. – Vol. 61. – № 4. – P. 653-662.
7. Girolamo N., Indoh I., Jackson N. et al. Human Mast Cell-Derived Gelatinase B (Matrix Metalloproteinase-9) Is Regulated by Inflammatory Cytokines: Role in Cell Migration // J. Immunology. – 2006. – Vol. 177. – № 4. – P. 2638-2650.
8. Goodlin S.J. End-of-life care in heart failure // Curr. Cardiol. Rep. – 2009. – Vol. 11 (3). – P. 184-275.
9. Hara M., Matsumori A., Ono K. et al. Mast cells cause apoptosis of cardiomyocytes and proliferation of other intramyocardial cells in vitro // Circulation. – 1999. – Vol. 100. – P. 1443-1449.
10. Janicki J., Brower G.L. Treating / preventing heart failure via inhibition of mast cell degranulation – United States Patent № 6,140,348 // Int. – A61K31/4535. – Appl. № 09/375,372. – Filed. 17.Aug.1999. – Date of patent. 31.Oct.2000.
11. Leskinen M.J., Lindstedt K.A., Wang Y., Kovanen P.T. Mast cell chymase induces smooth muscle cell apoptosis by a mechanism involving fibronectin Degradation and Disruption of Focal Adhesions // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2003. – Vol. 23. – P. 238.
12. Matsumoto T., Wada A., Tsutamoto T. et al. Chymase inhibitor prevents cardiac fibrosis and improves diastolic dysfunction in the progression of heart failure // Circulation. – 2003. – Vol. 107. – P. 2555-2558.
13. Palaniyandi S.S., Nagai Y., Watanabe K. et al. Chymase inhibition reduces the progression to heart failure after autoimmune myocarditis in rats // Exp. Biol. Med. – 2007. – Vol. 232. – № 9. – P. 1213-1221.

Поступила 10.02.2010 г.

Effect of ketotifen on myocardial systolic function and functional status of patients with chronic heart failure induced by ischemic heart disease and type 2 diabetes mellitus

V.I. Volkov, E.N. Serdobinskaja-Kanivets, S.A. Serik, L.M. Samokhina

The effect of ketotifen on myocardial contractility, functional status of patients with chronic heart failure (HF) due to ischemic heart disease (IHD) and type 2 diabetes in relation to chymase activity was investigated. It has been confirmed that HF due to IHD is associated with by significant increase of chymase activity, particularly in patients with concomitant diabetes. Correlation between the chymase activity, left ventricular ejection fraction and the results of 6-minutes walking test was detected. Ketotifen adding to standard therapy in HF patients induces inhibition of chymase activity accompanied with myocardial contractility improvement and 6-minutes walk test distance extension, including diabetic patients. The most significant ketotifen effect was noted in patients with initially higher chymase activity that defines differentiated approach to ketotifen prescription.