

Сравнительная оценка эффективности присоединения к терапии β -адреноблокаторами пролонгированной формы триметазида или изосорбида динитрата у пациентов со стабильной стенокардией

М.Г. Глезер, М.В. Новикова, И.В. Киселева, Р.Т. Сайгитов

Московская медицинская академия имени И.М.Сеченова; ГКБ № 59. Москва, Россия

Comparing effectiveness of adding prolonged trimetazidine or isosorbide dinitrate to beta-adrenoblocker therapy in stable angina patients.

M.G. Glezer, M.V. Novikova, I.V. Kiseleva, R.T. Saigitov

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy, City Clinical Hospital No. 59. Moscow, Russia

Цель. Изучить влияние присоединения изосорбида динитрата (ИД) и триметазида МВ 35 мг (ТР) к терапии β -адреноблокаторами у пациентов со стабильной стенокардией (СС).

Материал и методы. Обследованы 40 пациентов со СС II-III функциональных классов. Оценка эффективности комбинированной терапии проводилась в рандомизированном, открытом, сравнительном исследовании в параллельных группах в течение 3 месяцев. Изучали толерантность к физической нагрузке (ТФН) на тредмиле, количество приступов стенокардии, принимаемых нитратов и изменение общего самочувствия по визуально-аналоговой шкале.

Результаты. В обеих группах лечения отмечен примерно равный достоверный прирост ТФН на 1 месяце лечения на 17% и 19% соответственно, далее в группе ИД ТФН практически не изменялась, а в группе ТР продолжала увеличиваться. Степень прироста ТФН к 3 месяцу лечения в группе ТР примерно вдвое превышала степень прироста у лиц, получавших ИД – 15% и 34% соответственно. В группе ТР достоверно более выражено уменьшалась степень депрессии сегмента ST на 49% от исходной vs 27% в группе лечившихся ИД. Это ассоциировалось с уменьшением частоты приступов стенокардии и необходимостью приема короткодействующих нитратов, отмечаемыми пациентами. Общее самочувствие у пациентов, получавших ТР, улучшалось примерно на 20% после 1 месяца лечения и на 35% к 3 месяцу; в группе ИД общее самочувствие изменялось мало – на 13% и 18% соответственно. Из группы ИД выбыли 2 больных из-за плохой переносимости и 1 в связи с развитием инфаркта миокарда.

Заключение. В сравнении с ИД ТР демонстрирует лучший профиль переносимости и не вызывает эффекта привыкания при длительном приеме.

Ключевые слова: стабильная стенокардия, триметазидин, изосорбид динитрат, толерантность к физической нагрузке, тредмил

Aim. To study effects of adding isosorbide dinitrate (ID) and trimetazidine MB 35 mg (Tr) to beta-adrenoblocker therapy in stable angina (SA) patients.

Material and methods. In total, 40 patients with Functional Class II-III SA were examined. Combined therapy effectiveness was studied in a three-month randomized, open, comparative, parallel trial. Physical stress tolerance (PST) in treadmill test, angina attack incidence, nitrate dose, and health self-assessment dynamics (visual analogue scale) were assessed.

Results. In both groups, PST increase by Month 1 was similar: 17% and 19%, respectively. Then PST stayed the same in ID group, and further increased in Tr group. By Month 3, PST in Tr group was twice as high as that in ID group: 15% and 34%, respectively. In Tr group, ST depression reduction, comparing to the baseline, was greater than in ID group: 49% vs 27%, respectively. It was associated with reduced angina attack incidence and need in short-acting nitrates. General health self-assessment improved by 20% (Month 1) and 35% (Month 3), comparing to 13% and 18% in ID group, respectively. Two participants dropped out of ID group, due to low medication tolerability (n=2), and myocardial infarction development (n=1).

Conclusion. Comparing to ID, Tr demonstrated better tolerability profile, and long-run tolerance effect absence.

Key words: Stable angina, trimetazidine, isosorbide dinitrate, physical stress tolerance, treadmill.

Разработка методов адекватного лечения стабильной стенокардии напряжения (ССН) имеет на современном этапе большое значение. Как показывают результаты недавно закончившихся исследований, в России у пациентов сохраняется значительное число приступов стенокардии, несмотря на комбинированное антиангинальное лечение. Среднее число приступов стенокардии у пациентов, включенных в исследование АТР survey (Angina Treatment Patterns survey) в Российской Федерации, составило в среднем 9,7 в неделю, при том, что комбинированная терапия была использована у 75% больных. Возможно, это обусловлено недостаточными дозами назначаемых препаратов, либо использованием нерациональных комбинаций [2].

Было выполнено несколько исследований, в которых продемонстрировано, что добавление к терапии β -адреноблокаторами (БАБ) препарата, обладающего цитопротективным действием, в большей степени повышает толерантность к физической нагрузке (ТФН) и улучшает самочувствие пациентов, чем присоединение изосорбида динитрата (ИД) [10,14]. В настоящее время в клинической практике широко используют пролонгированную лекарственную форму триметазидина с модифицированным высвобождением (Предуктал[®] МВ, Лаборатории Сервье, Франция), который позволяет создавать более высокий уровень концентраций препарата в крови перед очередным приемом и тем самым обеспечивает более выраженный антиангинальный и антиишемический эффекты.

Целью настоящего исследования было оценить эффективность по влиянию на ТФН двух различных комбинаций: терапии БАБ с препаратом, обладающим цитопротективным действием – Предукталом[®] МВ и с гемодинамически активным препаратом – ИД (Кардикетом, Шварц Фарма АГ, Германия) у больных ССН.

Материал и методы

Характеристика работы – рандомизированное, открытое, проспективное, сравнительное исследование в параллельных группах

Критерии включения в исследование: мужчины и женщины в возрасте 30-80 лет с документированной ишемической болезнью сердца (ИБС); ССН II-III функциональных классов (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов; наличие адекватной терапии БАБ – стабильные дозы по крайней мере в течение последних 2 недель и частота сердечных сокращений (ЧСС) в покое < 70 уд/мин; положительный стабильный нагрузочный тест (НТ) на тредмиле (различия во времени выполнения двух НТ до начала исследования не > 20%).

Критерии невключения в исследование: наличие изменений на электрокардиограмме (ЭКГ), не позволяющих интерпретировать динамику при проведении НТ (блокада левой ножки пучка Гиса, выраженная косонисходящая депрессия ST), перенесенные реваскуляризация, нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда (ИМ) в предшествующие 3 месяца; необходимость приема других, кроме ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), препаратов для коррекции артериального давления (АД); некорректируемое АД > 160/90 мм рт.ст.; необходимость приема нитратов пролонгированного действия в группе Предуктала[®] МВ; нарушения ритма, требующие применения антиаритмической терапии другими препаратами, кроме БАБ; снижение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) < 40% по данным двухмерной эхокардиографии (ЭхоКГ); наличие клинически выраженной сердечной недостаточности (СН); значительные нарушения функции почек и печени; перенесенные острые воспалительные заболевания в течение предшествующего исследованию месяца; наркотическая или алкогольная зависимость; участие в других исследованиях.

Терапия: Кардикет в дозе 40 мг/сут. (20 мг 2 раза в сутки); Предуктал[®] МВ в дозе 70 мг/сут. (35 мг 2 раза в сутки).

Все больные находились на лечении БАБ в индивидуально подобранных дозах. Также допускалось применение ИАПФ, короткодействующих нитратов для купирования приступов стенокардии.

Дизайн исследования. Был выбран следующий дизайн исследования (рисунок 1).

НТ выполняли на тредмиле (CARDIOCONTROL, Нидерланды) по модифицированному протоколу Брюса. Нагрузку начинали с 2,4 METs (стандартизованные метаболические единицы), увеличивая каждые 3 минуты до 3,4; 4,6; 7,0; 10,2 и 13,6 METs. ФН прекращали при появлении приступа болей или при возникновении ишемических изменений на ЭКГ, а также при достиже-

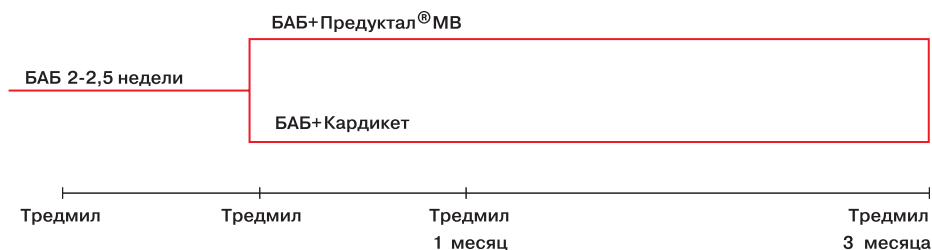


Рис. 1 Дизайн исследования.

нии субмаксимальной по возрасту ЧСС, повышении АД > 220/120 мм рт.ст. или снижении АД > чем на 20% от исходного. ЧСС рассчитывали по ЭКГ, которую регистрировали каждую минуту ФН. АД измеряли аускультативным методом по Короткову в конце 3 минуты каждой ступени ФН. ТФН оценивали по суммарному времени ее выполнения. НТ считали положительным при возникновении типичных стенокардитических болей и ишемических изменений на ЭКГ в виде горизонтальных депрессий сегмента ST > 1 мм от исходной величины в двух последовательных грудных отведениях.

Для включения в исследование проводили 2 НТ на тредмиле с интервалом в 2-2,5 недели. Тест считали стабильным при положительных результатах на ишемию в обоих НТ; различиях общей продолжительности ФН до возникновения депрессии сегмента ST не > 20%, т.е. коэффициент стабильности, рассчитываемый как отношение большего общего времени ФН к меньшему, не должен быть > 1,2.

Рандомизацию проводили методом случайных чисел. I группе больных к терапии добавляли Предуктал® МВ 35 мг 2 раза в сутки, II – Кардикет 20 мг 2 раза в сутки.

Эффект оценивали по изменению общего времени выполнения ФН через 1 и 3 месяца лечения, а также по изменению степени депрессии сегмента ST на максимуме ФН до начала комбинированной терапии и на той же ступени ФН через 1 и 3 месяца после начала терапии. Больные заполняли дневники, в которых ежедневно отмечали количество приступов, затем рассчитывали количество приступов в неделю. На каждом визите проводили самооценку состояния пациентов по визуально-аналоговой шкале, где 0 баллов – самое хорошее, а 100 баллов – самое плохое самочувствие.

При статистической обработке результатов использовался пакет программ SPSS 12.0. С установлением достоверности различий с помощью t-критерия Стьюдента; различия считали достоверными при $p < 0,05$. При $p < 0,1$ отмечена тенденция к отличию сравниваемых величин. Результаты представлены в виде $M \pm m$. Сравнение протяженных величин, представленных в виде медианы (25, 75 процентиля), проводилось с использованием критерия Манна-Уитни. При сравнении дискретных величин

(частоты) применяли критерий χ^2 и точный критерий Фишера. Динамику показателей в ходе лечения оценивали с помощью критерия Вилкоксона.

Результаты и обсуждение

Для оценки влияния комбинированной терапии на ТФН в каждую группу было запланировано включить по 20 больных ССН. Все больные, которые после исходных НТ получили Предуктал® МВ, смогли продолжить прием препарата и закончили исследование. В группе ИД двое больных прекратили прием препарата из-за выраженных головных болей, не проходящих после недели приема лекарства, еще один больной выбыл из исследования после 1 месяца приема Кардикета в связи с развитием острого ИМ (ОИМ). Данные этих больных не принимались в расчет при статистической обработке. Во II группу дополнительно были включены 3 пациента, поэтому на конечном этапе исследования в каждой группе было по 20 больных.

Группы оказались сравнимыми по возрасту, числу лиц с артериальной гипертонией (АГ), сахарным диабетом (СД) или нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ), а также перенесших ИМ, исходному уровню ТФН, содержанию общего холестерина (ОХС), ФВ ЛЖ. Достоверно большей в группе рандомизированной для назначения Предуктала® МВ была исходная выраженность депрессии ST, возникающая на высоте ФН (таблица 1).

В группе лиц, принимавших Предуктал® МВ, незначительно выше было исходное систолическое АД (САД), не было различий в

Таблица 1

Клиническая характеристика исследованных больных

Признак	Группы пациентов		p
	Кардикет	Предуктал® МВ	
Возраст, годы	61 (55;69)	63 (57;68)	-
В анамнезе:			
АГ, %	90,0	70,0	-
ИМ, %	65,0	60,0	-
СД/НТГ, %	20,0	10,0	-
ФВ ЛЖ, %	60 (52;64)	56 (49;64)	-
ОХС, ммоль/л	5,7 (4,6;6,7)	6,2 (5,4;6,5)	-
Общее время нагрузки, мин	10,9 (9,8;11,9)	10,5 (8,4;11,5)	-
Суммарная депрессия ST, мм	1,14 (1,05;1,23)	1,42 (1,14;1,66)	0,018

Примечание: p – наличие достоверных различий между группами. Данные представлены в виде медианы, в скобках 25, 75% квартиля; % – доля пациентов от группы.

Таблица 2

Исходная величина АД, ЧСС и приступов стенокардии в неделю в сравниваемых группах

Признак	Группы пациентов		p
	Кардикет	Предуктал® МВ	
САД, мм рт.ст.	126±18	132±20	-
ЧСС, уд/мин	64±9	65±12	-
Частота приступов стенокардии в неделю	4,5±8	4,4±6	-

Примечание: данные представлены в виде средней величины и стандартного отклонения.

исходной ЧСС и частоте приступов стенокардии в неделю (таблица 2).

Влияние терапии на ТФН

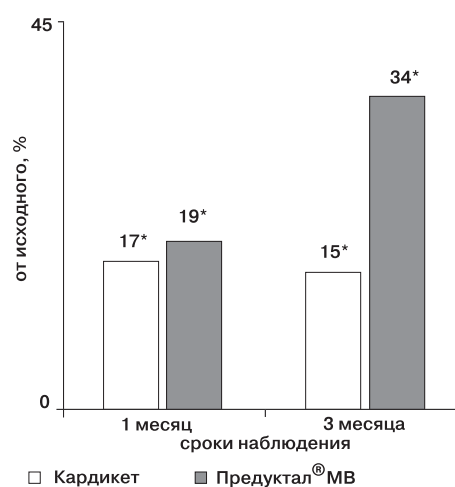
При исходно незначимых различиях в ТФН между группами, добавление второго препарата к терапии БАБ достоверно улучшало физическую работоспособность. Прежде всего, это выражалось в значимом увеличении времени выполнения ФН (таблица 3).

При оценке степени выраженности увеличения физической работоспособности выявлены различия в эффекте исследуемых препаратов (рисунок 2). При добавлении к терапии БАБ Предуктала® МВ общее время выполнения ФН увеличилось в среднем на 19% после месяца лечения. Выраженность этого эффекта возрастала в течение всего 3-месячного лечения, и в конце наблюдения общее время выполнения работы было > исходного на 34% (16; 40) ($p < 0,005$).

При присоединении к терапии БАБ Кардикета после месяца лечения также отмечалось достоверное ($p < 0,05$), хотя и менее выраженное, чем на Предуктале® МВ, увеличение ТФН – на 17%. К 3 месяцу лечения в группе пациентов, принимавших ИД, дальнейшего прироста физической работоспособности не наблюдалось. Выраженность увеличения ТФН составила 15%, что практически не отличалось от эффекта, полученного после месяца лечения.

Таким образом, при сравнении степени выраженности прироста времени выполнения ФН к 3 месяцу лечения различия между группами

были достоверными – 15% и 34% соответственно ($p = 0,04$). Степень прироста данного показателя в группе больных, принимавших Предуктал® МВ, была примерно вдвое выше, чем в группе Кардикета (рисунок 2).



Примечание: * $p < 0,001$ при сравнении со значением показателя до лечения.

Рис. 2 Изменения времени выполнения нагрузки на фоне лечения.

При оценке основных гемодинамических параметров в I группе пациентов не отмечено сколько-либо значимых изменений АД и ЧСС в покое. Во II группе, напротив, значения САД и диастолического (ДАД) в покое уменьшались. При лечении Предукталом® МВ в течение 3 месяцев отмечались достоверно более низкие значения ЧСС и АД на ФН, начиная со 2 степени, по сравнению с уровнем этих показателей

Таблица 3

Абсолютные значения (медиана (25;75) процентиль) общего времени ФН в группах сравнения (мин)

Сроки наблюдения	Кардикет	Предуктал® МВ
До лечения	10,9 (9,8;11,9)	10,5 (8,4;11,5)
Через 2-2,5 недели	11,3 (9,7;12,0)	11,1 (9,4;12,2)
1 месяц терапии	12,4 (11,7;13,8)*	12,4 (10,5;14,5)*
3 месяц терапии	12,2 (10,4;13,3)*	13,6 (10,5;15,2)*

Примечание: * - достоверные различия по сравнению с показателями первого НТ.

Таблица 4

Изменение показателей САД в ходе проведения НТ

Сроки наблюдения	Препарат	Время нагрузки; % изменения САД от исходного				
		0 мин	3 мин	6 мин	9 мин	12 мин
1 мес	Кардикет	0	0	0	-2	0
	Предуктал® МВ	-6	0	-6	-7	-1
3 мес	Кардикет	-2	0	0	0	+6
	Предуктал® МВ	0	0	-6*	-8*	-9*

Примечание: * $p < 0,05$ при сравнении с показателем до лечения

Таблица 5

Изменение ЧСС в ходе проведения НТ

Сроки наблюдения	Препарат	Время нагрузки, % от исходного				
		0 мин	3 мин	6 мин	9 мин	12 мин
1 мес	Кардикет	+9*	-1	+2	+4	+4
	Предуктал® МВ	-6	-9*	8*	-5*	-6
3 мес	Кардикет	-2	-5	-4	-1	-1
	Предуктал® МВ	-8*	-10**	-9**	-7*	-9*

Примечание: * - $p < 0,05$ в сравнении с показателем до лечения; ** - $p < 0,001$ в сравнении с показателем до лечения.

до лечения. Этот факт можно рассматривать в качестве дополнительного, косвенного свидетельства повышения ТФН на фоне изучаемой терапии (таблицы 4 и 5).

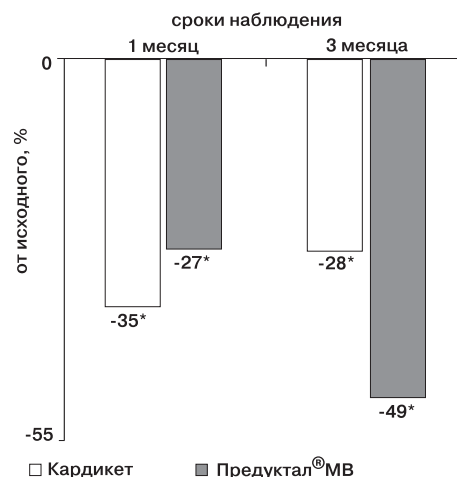
Важно отметить, что, несмотря на увеличение времени ФН и выполненной работы, двойное произведение (ДП) – АД • ЧСС, характеризующее потребность миокарда в кислороде, на максимуме ФН практически не изменялось после 1 и 3 месяцев терапии в группе пациентов, принимавших Предуктал® МВ. В тоже время, в группе Кардикета наряду с увеличением времени нагрузки через 1 и 3 месяца терапии достоверно увеличивалось ДП на ~ 10% ($p < 0,05$).

Влияние терапии на выраженность депрессии ST

После месяца лечения в обеих группах отмечено достоверное ($p < 0,001$) уменьшение депрессии сегмента ST на той же минуте ФН, на которой было остановлено исходное исследование. В группе Предуктала® МВ степень депрессии ST уменьшалась в среднем на 27%, в группе Кардикета – на 35%; различие между группами недостоверно (рисунок 3).

После 3 месяцев лечения в группе пациентов, принимавших Предуктала® МВ, выраженность депрессии ST на указанной ступени ФН уменьшилась дополнительно на 49% по сравнению с исходным НТ, ($p = 0,006$). В группе Кардикета величина депрессии ST в момент прекращения НТ вновь возросла и эффект по

сравнению с исходным (28%), становится недостоверным ($p > 0,05$).

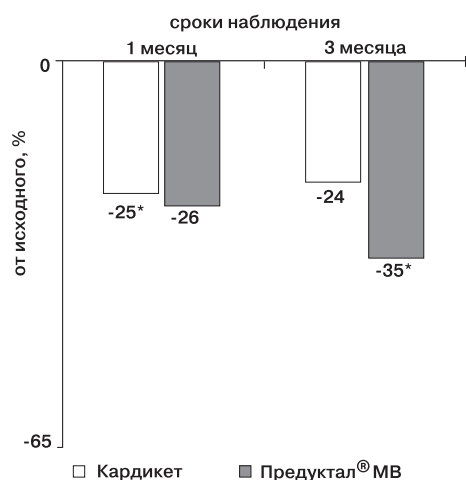


Примечание: * $p < 0,001$ при сравнении с показателем до лечения.

Рис. 3 Изменение величины депрессии сегмента ST.

Эти результаты хорошо согласуются с изменением частоты приступов стенокардии, отмеченным пациентами в своих дневниках. Изначально практически одинаковое количество приступов в обеих группах после 1 месяца терапии достоверно снижается на 25% в группе Кардикета ($p < 0,05$) и недостоверно на 26% в группе Предуктала® МВ ($p = 0,057$). Однако, к 3 месяцу лечения у пациентов I группы (Предуктал®

МВ) происходит дальнейшее снижение количества приступов стенокардии до достоверных значений – на 35% ($p < 0,005$), а у лиц II группы количество приступов остается на достигнутом уровне и даже становится недостоверно меньшим по сравнению с исходным – на 24% ($p = 0,065$) (рисунок 4).



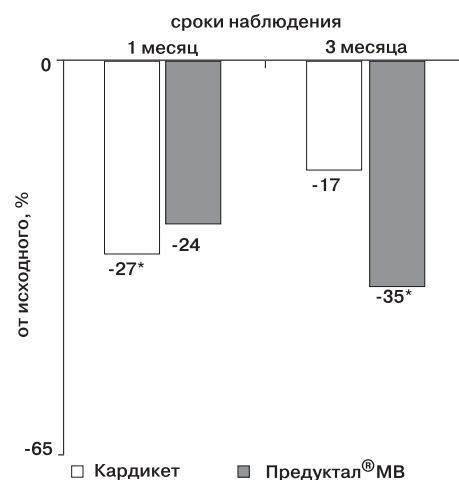
Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,005$ в сравнении с показателем до лечения.

Рис. 4 Изменение частоты приступов стенокардии.

Подобная закономерность прослеживалась и в отношении количества нитратов короткого действия, принимаемых больными в неделю дополнительно к проводимой терапии (рисунок 5). После месяца лечения их количество достоверно уменьшилось на 27% во II группе ($p < 0,05$) и на 24%, не достигнув степени достоверности, в I группе ($p = 0,053$). Однако к 3 месяцу отмечается снижение эффекта в группе ИД: уменьшение количества употребляемых в неделю нитратов короткого действия составляет уже 17%, при этом динамика данного показателя по сравнению с исходным значением становится недостоверной ($p = 0,26$). В группе леченых Предукталом® МВ эффект нарастает, и частота употребления нитратов снижается достоверно на 35% ($p < 0,05$).

Исходно, общее самочувствие больные в обеих группах оценивали примерно одинаково. По данным визуально-аналоговой шкалы медиана составила для II группы 45 (31;54) баллов и для I группы пациентов 50 (40;60) баллов, соответственно. В I группе больных происходило улучшение самочувствия примерно на 20% к 1 месяцу лечения и на 35% к 3 месяцу;

во II группе общее самочувствие пациентов изменялось мало – на 13% и 18% соответственно (рисунок 6). Различия, выявленные между группами, однако, не достигали статистической значимости. Возможно, это связано с небольшим числом обследованных и значительным разбросом индивидуальных значений.

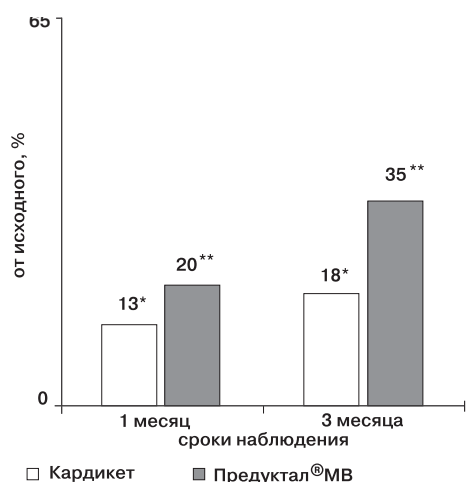


Примечание: * $p < 0,05$ в сравнении с показателем до лечения.

Рис. 5 Изменения в количестве нитратов, использованных дополнительно к проводимой терапии.

Обсуждение

Основными классами препаратов для лечения ССН являются препараты гемодинамического действия, такие как БАБ, антагонисты кальция и нитраты [1]. Однако появилось достаточно большое число работ, свидетельствующих о том, что сочетание препаратов, обладающих однонаправленным гемодинамическим действием, при лечении больных ССН лишь в незначительной степени увеличивает эффективность терапии [3,4,10]. Это не удивительно, т.к. если один препарат нормализует гемодинамические параметры, обуславливающие степень потребности миокарда в кислороде, то добавление второго агента со схожим механизмом действия будет иметь весьма ограниченные возможности. Более того, комбинация препаратов с гемодинамическим механизмом действия суммирует побочные эффекты этой группы лекарств [1]. В последние годы все большее внимание привлекает использование миокардиальных цитопротекторов, из которых в настоящее время наиболее изученным является первый ингибитор 3-кетоацилКOA-тиолазы (3-КАТ ингибитор) – триметазидин (Предуктал® МВ).



Примечание: * $p < 0,05$ при сравнении с показателем до лечения; ** $p < 0,001$ при сравнении с показателем до лечения.

Рис. 6 Изменение самочувствия больных на фоне терапии.

В контролируемых, клинических исследованиях показано, что добавление этого препарата к любому средству, влияющему на гемодинамику, улучшает клиническое течение заболевания в большей степени, чем комбинация препаратов с гемодинамическим механизмом действия [10].

В настоящем исследовании, как и в других работах [2,3,7,8,10-14], подтверждена антиишемическая и антиангинальная эффективность триметазида, в т.ч. при использовании пролонгированной формы препарата. Клиническая эффективность Предуктала® МВ, оцененная по числу приступов стенокардии в неделю, сравнима с аналогичным действием нитратов после 1 месяца лечения. В дальнейшей динамике наблюдаются отчетливые различия. Эффективность действия Предуктала® МВ увеличивается, а пролонгированного нитрата остается на достигнутом уровне или даже начинает снижаться. Это может быть связано с тем, что при длительном непрерывном приеме к нитратам, даже столь эффективным, как Кардикет, развивается толерантность. Причины развития толерантности, как полагают, могут быть связаны с истощением запасов сульфгидрильных групп, нейрогормональной активацией, увеличением объема циркулирующей плазмы или продукцией свободных радикалов. По мнению большинства исследователей, предупредить развитие этого неблагоприятного эффекта может только правильный режим дозирования нитратов [5,6]. Эффект Предуктала® МВ как антиишемического агента при длительном

лечении продолжает нарастать. Полагают, что его антиангинальная активность обусловлена способностью влиять на образование аденозинтрифосфата (АТФ) в митохондриях в условиях ишемии, увеличивая степень окисления глюкозы – субстрата для образования запасов энергии, и уменьшая окисление жирных кислот (ЖК), на которое расходуется большое количество кислорода. Таким образом, в условиях недостаточного поступления кислорода Предуктал® МВ переводит метаболизм миокарда на более «экономичный режим работы». В результате на самом раннем этапе прерывается развитие ишемического каскада, который приводит к появлению болей как наивысшего, хотя и позднего, клинического симптома ишемии и в финале к гибели клеток [9]. В соответствии с полученными данными, число приступов стенокардии на фоне приема обоих препаратов после 1 месяца лечения уменьшается на ~25%, затем на фоне приема ИД эффективность терапии снижается, составляя ~17% к 3 месяцу, а в группе Предуктала® МВ она возрастает, составляя 35%.

Важно, что уменьшение частоты приступов стенокардии четко соответствовало позитивной динамике таких объективных критериев ишемии миокарда, как продолжительность ФН до возникновения стенокардии или появления ишемических изменений на ЭКГ, а также изменение степени депрессии ST. После 1 месяца лечения в обеих группах отмечено достоверное ($p < 0,001$) уменьшение депрессии сегмента ST на той же минуте ФН, на которой был остановлен исходный НТ. Однако к 3 месяцу лечения различия между группами стали более выраженными. В I группе пациентов выраженность депрессии ST становится меньшей не только по сравнению с исходной, но и той, которая имела место после первого месяца лечения. Во II группе, напротив, достоверная положительная динамика данного показателя отмечается только после первого месяца терапии, к 3 месяцу достоверность различий по сравнению с исходными данными вовсе отсутствует.

Таким образом, степень выраженности антиишемического эффекта Предуктала® МВ нарастала от 1 к 3 месяцу терапии, в то время как при приеме Кардикета этот эффект снижался.

Поскольку по условиям отбора пациентов в настоящее исследование основным критерием прекращения ФН служили ишемические

изменения на ЭКГ, то соответственно уменьшение степени выраженности ишемии миокарда приводило к закономерному увеличению времени выполнения ФН на фоне лечения. При этом, как при оценке болевого синдрома и степени изменения депрессии ST, ТФН на фоне лечения Предукталом® МВ продолжала повышаться по мере увеличения продолжительности лечения, а эффект, достигнутый на фоне Кардикета к 1 месяцу терапии, сохранялся на том же уровне при ее продолжении.

Следует обратить внимание еще на два важных аспектов в лечении: общее самочувствие пациентов и переносимость терапии. В настоящем исследовании у 2 больных была прекращена терапия Кардикетом в связи с выраженными головными болями. Один пациент из этой группы выбыл в связи с развившимся ИМ. Все пациенты из группы, получавших Предуктал® МВ, закончили исследование, не отметив каких-либо нежелательных явлений. Более того,

при оценке общего самочувствия по визуальной-аналоговой шкале степень улучшения самочувствия в I группе была значительно большей, в то время как у лиц II группы существенного изменения в самочувствии не наблюдалось. При этом важно отметить, что такой результат был получен на фоне практически одинакового уменьшения частоты болевых приступов к концу I месяца лечения.

Таким образом, по сравнению с нитратами пролонгированная форма триметазидина Предуктал® МВ имеет лучший профиль переносимости, способствует большей комплаентности, не вызывает эффекта привыкания при длительном приеме и обладает, по крайней мере, такой же эффективностью, как нитраты, а по данным ряда исследований даже превосходит последние [10,14]. Наряду с этим Предуктал® МВ имеет концептуальное преимущество, являясь препаратом, воздействующим на метаболические последствия ишемии [12].

Литература

1. Lazar EJ, Frishman WH. Profile of an ideal antianginal agent. *Drugs* 1989; 38(Suppl 2): 1S-8.
2. АТР-survey. Российские данные из доклада Академика Оганова Р.Г. на Конгрессе кардиологов ВНОК 2003.
3. Manchanda SC, Krishnaswami S. Combination treatment with trimetazidine and diltiazem in stable angina pectoris. *Heart* 1997; 78: 353-7.
4. Akhras F, Jackson G. Efficacy of nifedipine and isosorbide mononitrate in combination with atenolol in stable angina. *Lancet* 1991; 338: 1036-9.
5. Марцевич С.Ю. Современные взгляды на терапию нитратами больных ишемической болезнью сердца. *Сердце* 2003; 2(2): 88-90.
6. Пиляревский С.Р. Применение нитратов при сердечно-сосудистых заболеваниях: границы доказанного и реальная практика. *Сердце* 2003; 3(3): 150-5.
7. Marzilli M. Trimetazidine: a metabolic agent for the treatment of stable angina. *Eur Heart J* 2001; 3(Suppl. O): O12-5.
8. Szwed H, Sadowski Z, Elikowski W, et al. Combination treatment in stable effort angina using trimetazidine and metoprolol. Results of a randomized, double-blind, multicentre study (TRIMPOL II). *Eur Heart J* 2001; 22(24): 2267-74.
9. Kantor PF, Lucien A, Kozak R, Lopaschuk GD. 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. *Circ Res* 2000; 86(5): 580-8.
10. Петрий Н.Ю., Петрий В.В, Маколкин В.И. Оценка эффективности комбинации метопролола с триметазидином и изосорбида динитратом у больных со стабильной стенокардией с эпизодами безболевого ишемии миокарда в амбулаторных условиях. *Кардиология* 2001; 11: 11-3.
11. Chazov EI, Lepakchin VK, Zharova EA, et al. Trimetazidin in Angina Combination Therapy – TACT study: trimetazidine versus conventional treatment in patients with stable angina pectoris in a randomized, placebo-controlled, multicenter study *Am J Ther* 2005; 12(1): 35-42.
12. Hanania G, Haiat R, Olive T, et al. Coronary artery disease observed in general hospitals: ETIC study. Comparison between trimetazidine and mononitrate isosorbide for patients receiving betablockers. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 2002; 51(5): 268-74.
13. Selier P, Broustet JP. Assessment of Antiischemic and Antianginal Effect at Trough Plasma Concentration and Safety of Trimetazidine MR 35 mg in Patient with Stable Angina Pectoris. *Cardiovasc Drugs* 2003; 3: 361-9.
14. Michaelides AP, Spiropoulos K, Dimopoulos K, et al. Antianginal Efficacy of the combination of Trimetazidine-Propranolol Compared with Isosorbide Dinitrate-Propranolol in Patient with Stable Angina. *Clin Drug Invest* 1997; 13(1): 8-14.

Поступила 16/03-2006