

Н.М. Коломоец, ... Эффективность триметазида МВ при кардиореспираторной патологии...

## Клиническая эффективность длительной терапии триметазидином МВ у больных с кардиореспираторной патологией (итоги открытого проспективного многоцентрового исследования)

Н.М. Коломоец<sup>1\*</sup>, В. И. Бакшеев<sup>2</sup>, Е.Г. Зарубина<sup>3</sup>, К.У. Увайсова<sup>4</sup>, А.В. Плешаков<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Государственный институт усовершенствования врачей Минобороны России; <sup>2</sup>ФГУ «52 Консультативно-диагностический центр Минобороны России»; <sup>3</sup>Самарский государственный военный институт;

<sup>4</sup>Городская клиническая больница № 71. Самара, Россия

## Clinical effectiveness of long-term trimetazidine MB therapy in patients with cardio-respiratory disease (the results of an open, prospective multi-centre study)

N.M. Kolomoets<sup>1\*</sup>, V.I. Baksheev<sup>2</sup>, E.G. Zarubina<sup>3</sup>, K.U. Uvaysova<sup>4</sup>, A.V. Pleshakov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>State University for Continuous Medical Education, Russian Ministry of Defence; <sup>2</sup>Consultative and Diagnostic Centre No. 52, Russian Ministry of Defence; <sup>3</sup>Samara State Military University; <sup>4</sup>City Clinical Hospital No. 71. Samara, Russia

**Цель.** Изучить распространенность и особенности клинической картины кардиореспираторной патологии (КРП): ишемическая болезнь сердца (ИБС) + хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ); оценить эффективность миокардиального цитопротектора триметазида МВ при длительном применении в составе комплексной терапии больных.

**Материал и методы.** При ретроспективном анализе 2446 историй болезни изучена распространенность и особенности клинических проявления КРП. Пациенты были рандомизированы в две группы: I основную (ОГ) – 135 пациентов с ИБС + ХОБЛ тяжелого течения; во II группу сравнения (ГС) были включены 96 больных ИБС + ХОБЛ средней тяжести. Пациенты ОГ принимали триметазидин МВ в дозе 70 мг/сут. ежедневно в течение 1 года. Контрольные обследования осуществлялись 1 раз в 3 мес.

**Результаты.** КРП чаще имеет место в старших возрастных группах у 56,7% больных ИБС. Для больных ИБС на фоне ХОБЛ характерно более тяжелое течение с повышенным риском развития инфаркта миокарда (Q-ИМ) и нестабильной стенокардии, увеличением времени безболевого ишемии, склонностью к сложным нарушениям ритма и раннему прогрессированию СН. Через год от начала приема триметазида МВ у пациентов ОГ достоверно ( $p < 0,05$ ) уменьшились количество болевых приступов и время безболевого ишемии миокарда; у 64,4% больных отмечены регресс основных клинических симптомов хронической сердечной недостаточности, уменьшение экстрасистолии.

**Заключение.** Длительное применение триметазида МВ (Предуктала МВ) в составе комплексной терапии способствует нормализации показателей сердечно-сосудистой системы у больных с КРП, снижает частоту сердечно-сосудистых осложнений, улучшает прогноз заболевания, не сопровождается отрицательными побочными эффектами.

**Ключевые слова:** кардиореспираторная патология, триметазидин, распространенность, длительное лечение, триметазидин МВ.

**Aim.** To study the prevalence and clinical features of cardio-respiratory disease (CRD): coronary heart disease (CHD) + chronic obstructive pulmonary disease (COPD). To assess the long-term effectiveness of a myocardial cytoprotector, trimetazidine MB, as a part of complex therapy.

**Material and methods.** The retrospective analysis of 2446 medical histories assessed CRD prevalence and clinical features. The subjects were randomised into two groups: Group I (135 patients with CHD and severe COPD) and

© Коллектив авторов, 2009

e-mail: baksheevld@mail.ru

[<sup>1</sup>Коломоец Н.М. (\*контактное лицо) – заведующий кафедрой кардиологии, <sup>2</sup>Бакшеев В.И. – начальник отделения неотложной медицинской помощи и помощи на дому, <sup>3</sup>Зарубина Е.Г. – профессор кафедры терапии, <sup>4</sup>Увайсова К.У. – врач отделения кардиорезимации, <sup>2</sup>Плешаков А.В. – начальник терапевтического отделения].

Group II (96 individuals with CHD and moderate COPD). Group I was administered trimetazidine MB (70 mg/d) for one year. Control assessments took place every three months.

**Results.** CRD was more prevalent in elderly CHD patients (56,7%). The combination of CHD and COPD was characterized by higher risk of Q-wave myocardial infarction (MI), unstable angina, complex arrhythmias, and early CHD progression, and increased time of silent myocardial ischemia. After one year of trimetazidine MB treatment, Group I demonstrated a significant decrease in angina episode incidence and silent myocardial ischemia time ( $p < 0,05$ ); in 64,4% of the patients, regression of cardiac symptoms and extrasystolia incidence were also observed.

**Conclusion.** Long-term trimetazidine MB therapy, as a part of complex treatment, normalised cardiovascular parameters, reduced complication risk, and improved prognosis in CRD patients, without any substantial adverse effects.

**Key words:** Cardio-respiratory disease, trimetazidine, prevalence, long-term therapy, trimetazidine MB.

## Введение

Наличие сочетанных соматических заболеваний характерно для большинства терапевтических больных и обуславливает немалые трудности в диагностике и определении тактики лечения. Сочетание заболеваний сердца – ишемической болезни сердца (ИБС) и/или гипертонической болезни (ГБ) и легких – хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ и/или бронхиальной астмы (БА), легочное сердце, входит в понятие кардиореспираторной патологии (КРП)[1-4]. С возрастом частота КРП увеличивается и варьирует по данным различных авторов в пределах от 12,6% до 84% по отношению ко всем пациентам с ИБС [5-7]. Появление нескольких патологических процессов у пациента, например, ИБС/хроническая сердечная недостаточность (ХСН) в сочетании с ХОБЛ/БА приводит к формированию синдрома взаимного отягощения с соответствующими клиническими особенностями болезни, требующими новых подходов в диагностике и лечении таких больных [5,7,8].

Триметазидин МВ (Предуктал® МВ, Лаборатории Сервье, Франция), который оказывает прямое влияние на метаболизм и функцию кардиомиоцитов, перекисное окисление липидов [9, 10], рекомендуют включать в лечение у больных ИБС и ХОБЛ [5,11,12] как антиангинальный препарат наряду с  $\beta$ -адреноблокаторами в лечении стенокардии [13]. В отношении больных с КРП подобных рекомендаций нет.

Вопросы длительной метаболической терапии триметазидином МВ требуют дальнейшего изучения. В клинических исследованиях, в т.ч. рандомизированных, терапия триметазидином в основном ограничивалась 3 мес. при сердечной недостаточности (СН) [14,15], стабильной стенокардии (СС) [16-18], у пожилых пациентов с ИБС в возрасте 65-86 лет [19], после оперативных вмешательств на сердце по поводу нестабильной стенокардии (НС) [20]; 6 мес. у больных ИБС и сахарным диабетом [21], пациентов пожилого возраста (> 70 лет) с ишемической дилатационной кардиомиопатией [22], СН [23], 1 год у пациентов с антрациклин-индуцированной [24] и ишемической кардиомиопатией [25].

В последнее время получены результаты длительного (> 1 года) применения триметазидина МВ при КРП [26], после перенесенного коронарного шунтирования в течение 3 лет [27] и ИБС, осложненной ХСН до 4 лет наблюдения [28,29].

В настоящей статье подводятся итоги оценки эффективности миокардиального цитопротектора триметазидина МВ при его длительном (не менее 1 года) применении в составе комплексной терапии больных с КРП и сопутствующей ХСН.

## Материал и методы

Дизайн исследования и основные его итоги были опубликованы ранее [26]. Исследование было выполнено в 3 этапа. Основой для настоящей работы послужил анализ 2446 историй болезни больных ИБС, поступивших в кардиологическое отделение многопрофильного лечебного учреждения за период 2001-2004 гг. 1015 (41,5%) пациентов с ИБС поступили с инфарктом миокарда (ИМ); 585 (23,9%) больных лечились по поводу НС, у 846 (34,6%) обследованных была диагностирована СС напряжения (ССН): 32 (3,8%) имели ССН I функционального класса (ФК) согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов, 689 (81,4%) – II ФК и 125 (14,8%) – III ФК. Сопутствующая респираторная патология (РП) имела место у 1388 (56,7%) больных: 1189 (85,7%) – ХОБЛ различной степени выраженности, 199 (14,3%) – БА.

Пациенты были рандомизированы в две группы (гр.) для проведения корригирующей терапии и проспективного наблюдения в течение 1 года.

В I гр., основную (ОГ) были включены 135 больных ИБС – ССН ФК II-III: 92 и 43 пациента соответственно, и ХОБЛ среднетяжелого ( $n=111$ ) и тяжелого течения ( $n=24$ ); 85 (62,9%) мужчин и 50 (37,1%) женщин. Средний возраст обследованных составил для женщин  $52,2 \pm 2,7$  лет, для мужчин –  $46,3 \pm 3,5$  лет. Во II гр., сравнения (ГС) были включены 96 больных ИБС – ССН ФК II-III: 68 и 28 соответственно, и ХОБЛ среднетяжелого ( $n=80$ ) и тяжелого течения ( $n=16$ ): 60 (62,5%) мужчин и 36 (37,5%) женщин. Средний возраст обследованных женщин составил  $51,2 \pm 2,9$  лет, мужчин –  $46,7 \pm 3,0$  лет.

Протокол исследования был утвержден местным этическим комитетом, все больные дали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Пациенты ОГ и ГС получали одинаковое лечение по поводу ИБС и ХОБЛ в соответствии с рекомендациями ВНОК “Диагностика и лечение стабильной стенокардии, 2004” и GOLD (Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease, 2005) и не имели статистических различий

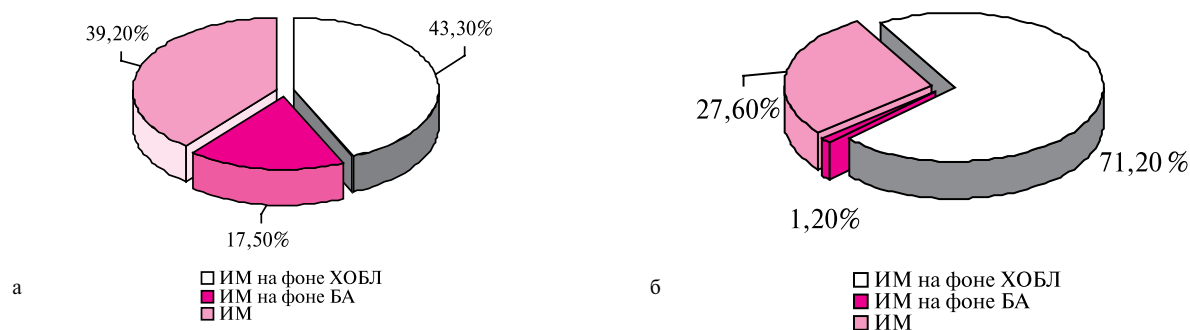


Рис. 1 Распространенность КРП среди больных ИМ: а – мужчины; б – женщины.

по сопутствующей патологии, возрасту и полу. Помимо обычной терапии пациентам ОГ назначали триметазидин МВ (Предуктал МВ) в дозе 70 мг/сут.: по 1 (35 мг) таблетке 2 раза в сутки во время еды, ежедневно в течение 1 года. Контрольные обследования пациенты, лечившиеся триметазидином МВ, проходили 1 раз в 3 мес.

Всем больным ОГ и ГС было проведено комплексное клиничко-инструментальное обследование, которое включало общий и биохимический анализы крови, электрокардиограмму (ЭКГ), холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМЭКГ), эхокардиографию (ЭхоКГ) с протоколом исследования правого желудочка (ПЖ), разработанным ранее [30]. Оценивали циркадный индекс (ЦИ) – отношение средней частоты сердечных сокращений (ЧСС) в период бодрствования к средней ночной ЧСС. Состояние эндотелия сосудов определялось по методу Celermajer DS, et al 1992 [31]. Функцию внешнего дыхания изучали на компьютерном спирографе Pulmo-236SD (США) по методу, описанному в инструкции к прибору. Индекс курящика рассчитывался по формуле: Общее количество выкуренных сигарет в день/20 × число лет курения.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета прикладных программ Statistic for Windows 98. Результаты считались достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

### Распространенность и структура РП среди госпитализированных больных ИБС

Ретроспективный анализ историй болезней, протоколов патологоанатомических исследований и амбулаторной медицинской документации показал, что среди пациентов с ИМ (всего больных ИМ – 1015) РП была зарегистрирована в 66,8% ( $n=678$ ) случаев, среди больных с НС – в 52,1% ( $n=586$ ), ССН – в 47,8% ( $n=846$ ) случаев, причем у 86,4% пациентов в качестве сопутствующего заболевания диагностировали ХОБЛ, у 13,6% – БА. В старших возрастных группах (> 60 лет) частота распространения ИБС у мужчин и женщин практически совпадала – 1,25:1 соответственно. Однако имелись различия в распределении по половому составу лиц с определенными клиническими формами ИБС. Доля женщин среди пациентов с ИМ составляла 48,5%, с НС – 46,2%, а среди больных с ССН – лишь 10,4%.

Среди больных ИМ КРП была выявлена у 72,4% мужчин и у 60,8% женщин, при этом ХОБЛ зарегис-

трирована у 86,2% пациентов, у 13,8% больных ИМ – БА. Отмечено, что у мужчин в качестве сопутствующей РП достоверно чаще ( $p < 0,05$ ), чем у женщин выступает ХОБЛ (рисунок 1). Более частое сочетание ИМ + ХОБЛ у мужчин объясняется большей приверженностью их курению и большим стажем (в среднем > 30 лет) курящика [32].

### Особенности клинического течения КРП

У пациентов с КРП ИБС протекала в более тяжелой форме и сопровождалась большим количеством осложнений, чем у больных ИБС. При КРП в 3 раза чаще ( $p < 0,001$ ) встречались повторные ИМ (пИМ), а также Q-ИМ ( $p < 0,001$ ) как среди мужчин, так и среди женщин.

Обращает на себя внимание тот факт, что на частоту возникновения пИМ на фоне КРП не влияли половые различия, поскольку частота повторных поражений сердца, по-видимому, была обусловлена тяжестью гипоксии, гемоконцентрации, нарушения межжелудочкового взаимодействия, связанных как с ИБС, так и с ХОБЛ, в то время как протективные свойства эстрогенной стимуляции в старшей возрастной группе у женщин утрачивались в связи с наступлением менопаузы. Именно этим, по-видимому, объясняется и большая в 2 раза распространенность Q-ИМ у пациентов с КРП ( $p < 0,001$ ) при первичных и повторных ИМ. Отмечалось увеличение числа пациентов с безболевыми формами ИМ до 70,0% по сравнению с 25,0% у пациентов без сопутствующей ХОБЛ ( $p < 0,001$ ), что служило причиной диагностических ошибок, поздней госпитализации и развития осложнений (таблица 1). В сроки > 3 сут. после развития ИМ были госпитализированы 317 пациентов (46,7 % всех больных ИМ на фоне ХОБЛ), у 54 (8,0%) больных с КРП перенесенный ИМ был диагностирован только по данным ЭКГ.

У ряда пациентов с КРП продолжительность болевого синдрома даже при тяжелых трансмуральных поражениях миокарда была незначительной (1-3 мин), что зачастую приводило к недооценке тяжести состояния пациента.

Выявлена тесная корреляционная связь между тяжестью РП и течением ИМ ( $r=+0,98$ ): ИМ на фоне ХОБЛ средней степени (ст.) тяжести протекал с осложнениями в 44,6% случаев, на фоне ХОБЛ тяжелого

Таблица 1

Частота осложнений у больных ИМ в зависимости от наличия сопутствующей РП

Осложнения	Пациенты с ИМ без сопутствующей РП (n=337)		Пациенты с ИМ + РП (n=678)	
	Абс.	%	Абс.	%
Кардиогенный шок	31	9,2	95	14,0
Острая недостаточность ЛЖ (по Киллипу):				
– класс II	25	7,4	68	10,1*
– класс III	25	7,4	74	10,9*
Разрыв стенки ЛЖ	6	1,8	24	3,5*
Разрыв папиллярной мышцы	2	0,6	7	1,0
Аневризма ЛЖ	9	2,7	40	5,9*
Нарушения ритма:				
– синусовая тахикардия	54	16,0	388	57,2*
– синусовая брадикардия	12	3,6	34	5,0*
– мерцание предсердий	29	8,6	256	37,7*
– желудочковая экстрасистолия (II-IV кл. по Лауну)	47	13,9	125	18,4*
– желудочковая тахикардия	2	0,6	6	0,9
– фибрилляция желудочков	6	1,8	16	2,4*
Комбинированные нарушения ритма и проводимости	28	8,3	109	16,1*
Ранняя постинфарктная стенокардия	17	5,1	127	18,7*
ХСН (NYHA):				
– ФК I	42	12,5	45	6,6
– ФК II	98	29,1	356	52,5*
– ФК III	42	12,5	101	14,9
Умерло	27	8,0	89	13,1*

Примечание: \* $p < 0,05$ ; ЛЖ – левый желудочек.

течения – в 71,3%; у пациентов с ИБС без РП частота осложненного течения ИМ не превышала 28,6%.

Анализ катамнеза больных, перенесших ИМ, показал, что у пациентов с сопутствующей РП на 22,3% чаще развивается пИМ в последующие 3 года.

НС на фоне РП также имела ряд отличий. Только у 9,2% из числа пациентов с КРП был зафиксирован типичный интенсивный ангинозный приступ. Однако у большинства из них, особенно при тяжелом течении ХОБЛ, наблюдали отсутствие характерной иррадиации болей, в отличие от больных НС без сопутствующей РП, где более чем у 80% пациентов учащение приступов стенокардии сопровождалось усилением болей ( $p < 0,001$ ) с расширением зон их иррадиации.

У пациентов с обострением РП затруднена ЭКГ-диагностика острого коронарного синдрома (ОКС), поскольку исключение влияния таких факторов как тахикардия, артериальная гипоксемия, гиперкапния, нарушение межжелудочкового взаимодействия, легочная и артериальная гипертензия (ЛГ и АГ), гемоконцентрация на изменения ЭКГ (смещение сегмента ST) довольно часто представлялось сложной задачей.

У пациентов ОГ НС чаще сопровождалась нарушениями ритма, при этом комбинированные нарушения встречались у 38,0% обследованных, в то время как в ГС этот показатель не превышал 21,9% ( $p < 0,05$ ).

Катамнез пациентов с НС показал, что у больных с КРП на 26,7% чаще, чем у пациентов с ИБС развивается ИМ в последующие 3 года.

Диагностика и определение ФК ССН у больных с КРП была затруднена из-за невозможности проведения нагрузочных тестов, особенно на фоне тяжелого течения ХОБЛ. Существенно улучшить диагностику ССН помогает метод суточного мониторирования (СМ) ЭКГ (таблица 2).

У пациентов с КРП на 32,6% чаще возникали наджелудочковые и на 15,7% – желудочковые нарушения ритма в течение суток по сравнению с больными из ГС ( $p < 0,001$ ).

У обследованных со ССН на фоне РП в среднем на  $4,3 \pm 0,6$  года раньше возникали клинические признаки СН, чем в ГС ( $p < 0,001$ ).

В целом у пациентов с КРП ХСН ФК II-III по классификации Нью-йоркской ассоциации сердца (NYHA) была диагностирована в 79,6% случаев, тогда как у больных ГС этот показатель не превышал 66,1% ( $p < 0,05$ ).

Таблица 2

Показатели СМ ЭКГ у пациентов со ССН + РП

Показатель	ССН+ РП (n=105)	ССН без РП (n=90)
Максимальная ЧСС в 1 мин	145,6 $\pm$ 5,6*	124,1 $\pm$ 4,8
Минимальная ЧСС в 1 мин	58,9 $\pm$ 2,4*	43,6 $\pm$ 2,5
ЦИ	1,11 $\pm$ 0,2*	1,34 $\pm$ 0,4
Периоды безболевого ишемии:		
– смещение ST, мм	3,1 $\pm$ 0,2*	2,1 $\pm$ 0,2
– средняя продолжительность безболевого ишемии, мин/сут.	62,4 $\pm$ 11,5*	22,8 $\pm$ 11,1

Примечание: \* $p < 0,05$  по сравнению с группой сравнения.

Таблица 3

Частота различных вариантов дисфункции миокарда у больных с КРП по данным ЭхоКГ

Характер нарушения функции сердца	ССН II ФК + ХОБЛ ср.т. (n=127)	ССН III ФК (n=71)	
		+ХОБЛ ср.т. (n=32)	+ХОБЛ т.т. (n=39)
Диастолическая дисфункция миокарда	28 (22,0 %)*	4 (12,5 %)**	2 (5,1 %)
Систолическая дисфункция миокарда	37 (29,1 %)*	7 (21,8 %)**	6 (15,4 %)
Комбинированное нарушение функции миокарда	62 (48,9 %)*	21 (56,7 %)**	31 (79,5 %)
Итого:	127 (100,0 %)	32 (100,0 %)	39 (100,0 %)

Примечание: \* $p < 0,05$  по сравнению с аналогичным показателем пациентов со ССН III ФК, \*\*  $p < 0,05$  по сравнению с пациентами со ССН III ФК + ХОБЛ тяжелого течения; ср.т. – средне-тяжелое течение; т.т. – тяжелое течение.

Таким образом, респираторные заболевания, в особенности ХОБЛ, как фоновая патология приводят к более тяжелому течению ИБС, ОКС. У пациентов с КРП повышается частота возникновения аритмий, особенно наджелудочковых, а также частота развития Q-ИМ, быстрее формируется СН. Сочетание ИБС + ХОБЛ изменяет клиническую картину заболевания с увеличением безболевого варианта течения ИБС, что существенно затрудняет диагностику и, следовательно, ухудшает прогноз.

#### Состояние центральной гемодинамики у пациентов с КРП

Проведенное обследование показало, что у 197 (85,3%) из 231 пациента со ССН имеют место клинические, лабораторные и инструментальные признаки ХСН.

Было установлено, что у пациентов с более легким течением КРП чаще встречается изолированная систолическая (на 10,5%) или диастолическая (на 6,3%) СН, чем у пациентов со ССН III ФК, где достоверно ( $p < 0,001$ ) чаще регистрируются комбинированные – на 7,9% и 30,7% соответственно, нарушения функции сердца (таблица 3).

У пациентов с преобладанием систолической дисфункции миокарда основным диагностическим критерием служит снижение фракции выброса (ФВ) ЛЖ ( $N \text{ ФВ ЛЖ} > 50\%$ ) – исследования MONICA (Monitoring trends and determinants in Cardiovascular disease), V-HeFT-I (Vasodilator-Heart Failure Trial I). При этом была отмечена тесная положительная связь между ФК ССН, тяжестью ХОБЛ и степенью снижения насосной функции ЛЖ ( $r = +0,96$ ). ФВ ЛЖ достоверно ( $p < 0,05$ ) снижалась в ряду ССН ФК II + ХОБЛ средней ст. тяжести, ССН ФК III + ХОБЛ средней ст. тяжести, ССН ФК III + ХОБЛ тяжелого течения до  $51,6 \pm 2,4\%$ ,  $48,0 \pm 2,2\%$  и  $41,2 \pm 2,3\%$ , соответственно, при  $56,6 \pm 4,2\%$  в ГС.

Диастолическая дисфункция (ДД) определялась у 34 пациентов со ССН + ХОБЛ ( $\text{ФВ ЛЖ} > 50\%$ ). У всех было зарегистрировано достоверное ( $p < 0,05$ ) уменьшение времени изоволюмического расслабления (IVRT) и времени снижения скорости волны фазы раннего наполнения ЛЖ (DT) в среднем в ряду на 22,3% и 35,6%; 51,2% и 19,8%; 34,2% и 53,3%, соответственно.

У остальных пациентов регистрировались соче-

танные нарушения функции миокарда, подтверждением чего служили изменения со стороны обоих отделов сердца; “диастолические” – снижение отношения E/A до 1,0, удлинение IVRT, DT ( $p < 0,05$ ), “систолические” – уменьшение ФВ ЛЖ в ряду на 8,0%, 14,8% и 29,3% по сравнению с ГС, соответственно ( $p < 0,05$ ).

Подобные нарушения центральной гемодинамики, по-видимому, приводят к дальнейшему увеличению гипоксемии, расстройству вентиляционно-перфузионных соотношений в легких и прогрессированию сердечно-легочной недостаточности.

#### Результаты СМ ЭКГ у пациентов с КРП

У 231 обследованного пациента со ССН + ХОБЛ проводили ХМЭКГ. Было установлено, что помимо типичных приступов стенокардии, частота которых колебалась от  $6,3 \pm 2,3$  при ССН ФК II до  $8,9 \pm 2,6$  в неделю при ССН ФК III, приступы достоверно ( $p < 0,05$ ) чаще возникали у пациентов с тяжелым течением ХОБЛ; обследованные больные имели ежедневные периоды безболевого ишемии миокарда (БИМ), которые в ряду ССН ФК II + ХОБЛ средней ст. тяжести, ССН ФК III + ХОБЛ средней ст. тяжести, ССН ФК III + ХОБЛ тяжелого течения продолжались  $34,6 \pm 2,4$  мин;  $47,8 \pm 2,6$  мин и  $67,4 \pm 2,5$  мин, соответственно. Максимальное снижение сегмента ST наблюдалось у пациентов со ССН ФК III + ХОБЛ тяжелого течения и составляло  $2,9 \pm 0,02$  мм, минимальное снижение было у пациентов со ССН ФК II + ХОБЛ среднетяжелого течения –  $1,8 \pm 0,01$  мм.

Мониторинг ЭКГ выявил наличие разнообразных нарушений ритма у пациентов с КРП, частота которых, так же как и периоды БИМ, возрастала в ряду ССН ФК II + ХОБЛ средней ст. тяжести, ССН ФК III + ХОБЛ средней ст. тяжести, ССН ФК III + ХОБЛ тяжелого течения.

У обследованных пациентов снижался ЦИ, который становился равным в ряду  $1,15 \pm 0,02$ ;  $1,09 \pm 0,01$  и  $1,05 \pm 0,02$  усл. ед., соответственно, что является неблагоприятным прогностическим фактором риска внезапной сердечной смерти [33–35].

#### Клиническая эффективность триметазида МВ у пациентов с КРП

Через год от начала лечения триметазидином МВ у пациентов ОГ в ряду ССН ФК II + ХОБЛ

Результаты ЭхоКГ обследования больных с КРП

Показатель	Изменения показателя от исходного значения (до начала лечения) у пациентов различных групп (%)					
	ССН II ФК + ХОБЛ ср.т.		ССН III ФК			
			+ХОБЛ ср.т.		+ХОБЛ т.т.	
	ОГ, n=92	ГС, n=68	ОГ, n=19	ГС, n=12	ОГ, n=24	ГС, n=16
ФВ ЛЖ, %	15,6±2,1*	-5,9±1,3	13,3±2,5*	8,1±2,2	9,9±1,9*	-9,4±2,1
КСО ЛЖ, мл	-10,4±2,6*	6,8±2,0	-9,4±2,7*	8,5±1,8	-9,0±2,3*	11,4±2,2
КДО ЛЖ, мл	-14,4±2,5*	5,5±1,0	-11,3±1,5*	9,5±1,7	-10,8±2,6*	13,1±2,4
КДР ПЖ, см	-17,6±2,5*	0	-14,7±2,4*	5,5±1,4	-12,7±2,0*	8,6±1,1
ЛП, см	-11,2±1,5*	0	-10,7±2,0*	5,0±1,0	-10,7±2,6*	7,7±1,2
ПП, см	-15,2±2,1*	0	-13,2±1,9*	3,2±0,8	-10,2±2,0*	5,6±1,0
Е/А ЛЖ, усл. ед.	15,0±1,3*	5,0±1,0	14,7±1,2*	0	13,3±2,3*	0
IVRT ЛЖ, мс	-13,2±2,5*	0	-10,9±1,6*	0	-10,2±2,0*	5,1±1,0
Е/А ПЖ, усл. ед.	16,1±3,3*	0	14,9±2,2*	0	13,8±2,2*	0
IVRT ПЖ, мс	-14,6±2,0*	0	-14,0±2,6*	0	-12,3±2,1*	0

Примечание: \* $p < 0,05$  по сравнению с аналогичным показателем группы; ФВ – фракция выброса; ЛЖ – левый желудочек; КСО – конечный систолический объем; КДО – конечный диастолический объем; КДР – конечный диастолический размер; ПЖ – правый желудочек; ЛП – левое предсердие; ПП – правое предсердие; Е/А – коэффициент скоростных потоков ранней и поздней диастолы; IVRT – период изоволюмического расслабления; “-” уменьшение показателя, 0 – отсутствие динамики; ср.т. – средней степени тяжести; т.т. – тяжелого течения.

средней ст. тяжести, ССН ФК III + ХОБЛ средней ст. тяжести, ССН ФК III + ХОБЛ тяжелого течения, достоверно ( $p < 0,05$ ) уменьшилось количество болевых приступов в неделю в среднем на 50,8%; 28,4% и 29,3%, соответственно, в то время как у пациентов ГС в таком же ряду их число возросло на 12,5%; 14,7% и 16,6%, соответственно. При этом потребность в нитроглицерине у обследованных ОГ снизилась на 58,1%, за период наблюдения в среднем с  $7,4 \pm 1,2$  до  $3,1 \pm 0,5$  таблеток в неделю ( $p < 0,05$ ). У пациентов ГС потребление нитратов увеличилось на 24,3% ( $p < 0,05$ ).

При ХМЭКГ в основном зарегистрировано достоверное ( $p < 0,05$ ) уменьшение в I гр. периодов БИМ (рисунок 2).

У пациентов ОГ повысился ЦИ, который в ряду ССН ФК II + ХОБЛ средней ст. тяжести, ССН ФК III + ХОБЛ средней ст. тяжести, ССН ФК III + ХОБЛ тяжелого течения становился равным  $1,40 \pm 0,02$  усл.ед.;  $1,35 \pm 0,02$  усл.ед. и  $1,28 \pm 0,01$  усл.

ед., соответственно, при норме 1,25-1,45 усл.ед. У пациентов ГС нормализации ЦИ не происходило, и его значения оставались достоверно ниже 1,25 усл.ед. ( $p < 0,05$ ), что свидетельствовало о сохранении, несмотря на проводимое лечение, гиперсимпатикотонии.

На фоне лечения триметазидином МВ (35 мг) у пациентов ОГ уменьшалось количество наджелудочковых и желудочковых экстрасистол, в т.ч. высоких градаций по Lown B и Wolf W 1977. В ГС (II гр.) за год лечения не было отмечено положительной динамики в регуляции ритма сердца.

В ОГ также имела место тенденция к улучшению контрактильной функции ЛЖ (таблица 4), что проявилось в достоверном увеличении ( $p < 0,05$ ) ФВ: в ряду ССН ФК II + ХОБЛ средней ст. тяжести – ССН ФК III + ХОБЛ средней ст. тяжести ССН ФК III + ХОБЛ тяжелого течения на 15,6%; 13,3% и 9,9%, соответственно, и уменьшении конечно-систолического: в ряду на 10,4%; 9,4% и 9,0%, соот-

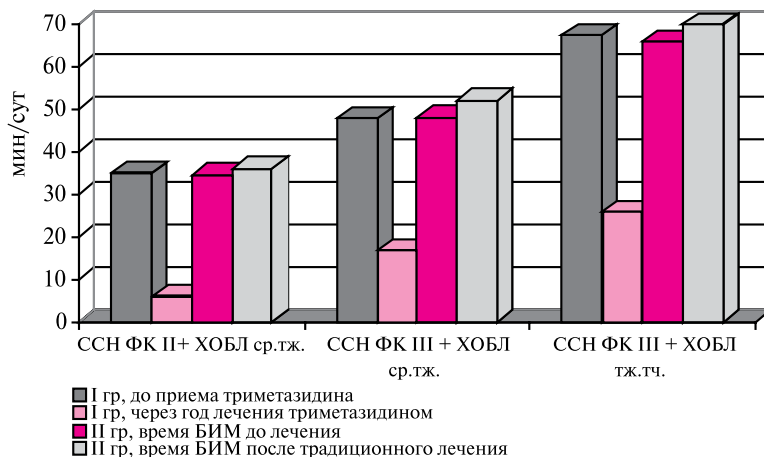


Рис. 2 Динамика времени БИМ у пациентов с КРП, лечившихся и не лечившихся триметазидином МВ (Предукталом МВ).

ветственно, и конечно-диастолического объемов: в ряду на 14,4%; 11,3% и 10,8% соответственно. Одновременно происходило уменьшение размеров левого: на 11,2%; 10,7% и 10,7%, и правого предсердий: 15,2%; 13,2% и 10,2%, улучшение диастолической функции правого и левого желудочков, чего не наблюдалось в ГС.

Применение триметазида МВ было связано со снижением в 3-4 раза риска ОКС у пациентов с КРП ( $p < 0,0001$ ). За период наблюдения в ОГ лишь у 5 (3,7%) больных была зарегистрирована НС, у 2 (1,5%) развился ИМ. Среди обследованных из ГС НС за аналогичный период возникла у 9 (9,4%) пациентов, ИМ – у 6 (6,3%).

У пациентов, принимавших триметазидин МВ через 1 год после начала лечения замедлились темпы формирования СН, а у 64,4% ( $n=87$ ) обследованных был зарегистрирован регресс основных клинических симптомов ХСН. В ОГ уменьшилось общее количество пациентов с ХСН, в то время как в ГС прогрессирование ХСН было отмечено у 27,2% всех обследованных.

Таким образом, на основании полученных данных можно заключить, что Предуктал® МВ спо-

собствует нормализации состояния сердечно-сосудистой системы у больных с КРП, профилактике развития ХСН. Предложенная схема не ограничивает продолжительность назначения больным триметазида МВ в составе комплексной терапии и может быть использована как в условиях стационара, так и в амбулаторной практике.

## Выводы

Сочетание ИБС + РП весьма распространено в старших возрастных группах (>45 лет) и наблюдается у 56,7% больных, госпитализированных по поводу ИБС. Для ИБС + ХОБЛ характерно более тяжелое течение с повышенным риском развития Q-ИМ, увеличением времени БИМ, нарушениями ритма и ранним клиническим проявлением СН.

Длительное  $\geq 1$  года применение Предуктала® МВ (35 мг) в составе комплексной терапии способствует нормализации показателей сердечно-сосудистой системы у больных с КРП, снижает частоту ССО, улучшает прогноз заболевания, предупреждает возникновение и прогрессирование ХСН, не сопровождается отрицательными побочными эффектами.

## Литература

1. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Сердечно-сосудистые заболевания в Российской Федерации во второй половине XX столетия; тенденции, возможные причины, перспективы. Кардиология 2000; 36(6): 4-6.
2. Чучалин А.Г. Хронические обструктивные болезни легких. Москва 1998; 11-26.
3. Rennard SL, Serby CW, Ghafoun M. Extended therapy with ipratropium is associated with improved lung function in patients with COPD. A retrospective analysis of data from seven clinical trials. Chest 1996; 110(1): 62-70.
4. Sandford AJ, Weir TD, Pare P. Genetic risk factors. Eur Respir J 1997; 10: 1380-91.
5. Палеев Н.Р., Черейская Н.К., Распопина Н.А. и др. Лечение артериальной гипертензии у больных с бронхиальной астмой. Клиническая Медицина 1999; 77(12): 24-7.
6. Hida W, Tun Y, Kikuchi Y. Pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease: recent advances in pathophysiology and management. Respiration 2002; 7: 3-13.
7. Плешаков А.В., Бакшеев В.И., Коломеец Н.М. и др. Частота встречаемости коморбидных состояний по данным многопрофильного амбулаторно-поликлинического учреждения. В кн. Российский национальный конгресс кардиологов. Повышение качества и доступности кардиологической помощи. Материалы конгресса 7-9 октября 2008 г. Москва. № 0718: 292-3.
8. Clauser P, Harpey C. Antioxidant properties of an antiischaemic agent: trimetazidine //Ed. I. Emerit. Antioxidants in therapy and preventive medicine. – New York: Plenum Press 1999; 247-50.
9. Григорьева Н.Ю. Влияние предуктала МВ на показатели ишемии и контрактильности миокарда, гемодинамику малого круга кровообращения у больных стабильной стенокардией, ассоциированной с хронической обструктивной болезнью легких. Нижегородский медицинский журнал 2003; 3-4: 8-12.
10. Guarnieri C, Muscari C. Beneficial effects of trimetazidine on mitochondrial function and superoxide production in the cardiac muscle. Cardiovasc Drugs Ther 1990; 4(5): 814-5.
11. Палеев Н.Р., Распопина Н.А., Федорова С.И. Существует ли “пульмогенная гипертензия”? Кардиология 2002; 42(6): 51-3.
12. Kantor PF, Lucien A, Kozak R. 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. Circulation 2000; 85(4): 580-8.
13. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Кардиоваск тер профил 2008;7(6): Приложение №4.
14. Morgan EE, Young ME, McElfresh TA, et al. Chronic treatment with trimetazidine reduces the upregulation of atrial natriuretic peptide in heart failure. Fundam Clin Pharmacol. 2006;20(5):503-5.
15. Tuunanen H, Engblom E, Naum A et al. Trimetazidine, a metabolic modulator, has cardiac and extracardiac benefits in idiopathic dilated cardiomyopathy. Circulation 2008; 118(12): 1250-8.
16. 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). TRIMetazidine in Poland. Eur Heart J 2001; 22(24): 2267-74.
17. Chaloupka V. [Trimetazidine in the treatment of stable angina pectoris TRIADA-(trimetazidine in stable angina twice daily)]. Vnitř Lek 2006; 52(6): 609-14.
18. Chazov EI, Lepakchin VK, Zharova EA, et al. Trimetazidine in Angina Combination Therapy-the 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.
19. Kolbel F, Bada V. Trimetazidine in geriatric patients with stable angina pectoris: the tiger study. Int J Clin Pract 2003; 57(10): 867-70.
20. Ruzylo W, Szwed H, Sadowski Z, et al. Efficacy of trimetazidine in patients with recurrent angina: a subgroup analysis of the TRIMPOL II study. Curr Med Res Opin 2004; 20(9): 1447-54.

21. Marazzi G, Wajngarten M, Vitale C, et al. Effect of free fatty acid inhibition on silent and symptomatic myocardial ischemia in diabetic patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol.* 2006 Nov 27. [Epub ahead of print] PMID: 17134770.
22. Marazzi G, Gebara O, Vitale C, et al. Effect of trimetazidine on quality of life in elderly patients with ischemic dilated cardiomyopathy. *Adv Ther* 2009; 26(4): 455-61.
23. Gunes Y, Tuncer M, Guntekin U, et al. The effects of trimetazidine on p-wave duration and dispersion in heart failure patients. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009; 32(2): 239-44.
24. Tallarico D, Rizzo V, Di Maio F, et al. Myocardial cytoprotection by trimetazidine against anthracycline-induced cardiotoxicity in anticancer chemotherapy. *Angiology* 2003; 54(2): 219-27.
25. Zhong P, Wang WY, Zhou XF, et al. [Effects of trimetazidine on myocardial metabolism evaluated by PET-CT in patients with ischemic cardiomyopathy] *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 2008; 36(1): 36-9.
26. Коломоец Н.М., Бакшеев В.И., Зарубина Е.Г., Увайсова К.У. Эффективность длительной терапии триметазидином у больных с ишемической болезнью сердца в сочетании с хронической обструктивной болезнью легки. *Кардиология* 2008; 2: 47-51.
27. Лопатин Ю.М., Дронова Е.П. Клинико-фармако-экономические аспекты применения триметазидина модифицированного высвобождения у больных ишемической болезнью сердца, подвергнутых коронарному шунтированию. *Кардиология* 2009; 49(2): 15-21.
28. El-Kady T, El-Sabban K, Gabaly M, et al. Effects of trimetazidine on myocardial perfusion and the contractile respons of chronically dysfunctional myocardium in ischemic cardiomyopathy: a 24-month study. *Am J Cardiovasc Drugs* 2005; 5: 271-8.
29. Di Napoly P, Giovanni P, Gaeta MA, et al. Trimetazidin and reduction in mortality and hospitalization in patients with ischemic dilated cardiomyopathy: a post hoc analysis of the Villa Pini d'Abruzzo Trimetazidine Trial. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007; 50: 585-9.
30. Бакшеев В.И., Коломоец Н.М., Турсунова Г.Ф. Клиническое значение современных методик эхокардиографического исследования правых отделов сердца *Клин мед* 2006; 10: 16-23. <http://www.cardiosite.ru/articles/article.asp?id=4190>
31. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340(8828): 1111-5.
32. Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy For The Diagnosis, Management, And Prevention Of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2006). Copyright © 2006 MCR VISION, Inc. GOLD.WR.2006. [www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org)
33. Никитин Ю.П., Кузнецов А.А., Малютина С.К. и др. Прогностическое значение длительности и вариабельности интервалов Q-T и R-R в общей популяции Новосибирска. *Кардиология* 2002; 2: 76-83.
34. Макаров Л.М., Белозеров Ю.М., Жамлиханов Н.Х. Предикторы внезапной сердечной смерти при первичной легочной гипертензии по данным Холтеровского мониторирования. *Педиатрия* 1994; 3: 34-6.
35. Heart rate variability. Standard of measurement, physiological, and clinical use. Task Force of European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J* 1996; 17: 354-81.

Поступила 29/06-2009