

СРАВНЕНИЕ АНТИАНГИНАЛЬНОЙ И АНТИИШЕМИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЦИТОПРОТЕКТОРА, НИТРАТОВ И БЕТА-БЛОКАТОРОВ ПРИ МОНОТЕРАПИИ И ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ ПРИЕМЕ У БОЛЬНЫХ СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ С ЭПИЗОДАМИ БЕЗБОЛЕВОЙ ИШЕМИИ МИОКАРДА

Васляева С.Н., Цыганкова О.В., Гордеев И.Г., Волов Н.А.

Российский государственный медицинский университет, кафедра госпитальной терапии №1, Москва.

Резюме

У 57 больных стабильной стенокардией напряжения II-III ФК с эпизодами безболевой ишемии миокарда сравнивалась антиангинальная и антиишемическая эффективность триметазидина, изосорбида-5-мононитрата и надолола как при монотерапии, так и при комбинированном приеме. По результатам исследования, триметазидин обладает достаточно высокой эффективностью и безопасностью, однако антиишемическая эффективность надолола превосходит эффективность изосорбида-5-мононитрата и триметазидина. Назначение триметазидина в сочетании с гемодинамически активными препаратами приводит к усилению антиишемического эффекта и не вызывает нежелательных изменений гемодинамики. Наиболее выраженный аддитивный эффект наблюдался при комбинации триметазидина и надолола.

Ключевые слова: стенокардия напряжения, болевая и безболевая ишемия миокарда, медикаментозная терапия, антиангинальная и антиишемическая эффективность препаратов.

Лечение стенокардии напряжения направлено на предупреждение развития острого коронарного синдрома, внезапной смерти, ликвидацию болевых и безболевых эпизодов ишемии миокарда. Ведущая роль в медикаментозной терапии стенокардии напряжения принадлежит бета-блокаторам и нитратам, обладающими как антиангинальным, так и антиишемическим эффектами за счет своей, преимущественно гемодинамической, активности [2, 3, 7, 14]. Однако возможности этих лекарственных средств не всегда оказываются достаточными для предупреждения развития эпизодов безболевой ишемии миокарда (БИМ), а у части больных даже отмечается увеличение частоты эпизодов БИМ [4]. Результаты исследований (Michaelides AP et al, TIBET, IMAGE и др.), по изучению эффективности комбинированной терапии антиангинальными препаратами, показали, что комбинация двух гемодинамических препаратов оказывается не более эффективной, чем применение одного препарата [10, 13, 15]. У ряда больных суммируются побочные эффекты [5]. Кроме того, эти препараты не устраняют метаболические нарушения, которые наблюдаются у больных со стенозом коронарной артерии при повышении нагрузки на сердечно-сосудистую систему. Альтернативным подходом к лечению ишемической болезни сердца является уменьшение степени метаболического повреждения, возникающей при ишемии [1]. Подобными свойствами обладает триметазидин — миокардиальный цитопротектор, который оптимизирует энергетический метаболизм, оказывает защитное действие на ишемизированный миокард, не влияя на гемодинамические

параметры [6]. В клинических исследованиях была доказана терапевтическая эффективность триметазидина как при монотерапии [8, 9], так и в комбинации с гемодинамическими препаратами [11, 13], что позволило Европейскому обществу кардиологов рекомендовать триметазидин для лечения больных стенокардией напряжения [12]. Однако данных о влиянии триметазидина на безболевую ишемию миокарда недостаточно, а по данным исследования TEMS, на фоне приема триметазидина в большей степени уменьшается количество болевых эпизодов ишемии, чем безболевых [9]. В связи с этим, целью нашей работы было сравнение антиишемической эффективности в отношении безболевой ишемии миокарда триметазидина, изосорбида-5-мононитрата и надолола при монотерапии и при комбинированном приеме.

Материал и методы

Исследования были проведены у 57 пациентов (11 женщин и 46 мужчин) со стабильной стенокардией напряжения II — III функционального класса с эпизодами безболевой ишемии миокарда. Возраст больных варьировал от 40 до 73 лет.

Диагноз стенокардии напряжения подтверждали на основании наличия у больных типичных приступов болей, которые вызываются физической нагрузкой и исчезают после ее прекращения или приема сублингвального нитроглицерина; анамнеза заболевания (документированно подтвержденная ишемическая болезнь сердца); наличия эпизодов безболевой ишемии миокарда при выполнении теста с дозированной физической нагрузкой (табл. 1).

Стенокардией напряжения более 5 лет страдали 12 больных, от 1 года до 5 лет — 39 больных, менее 1 года — 6 больных.

По анамнестическим данным, артериальная гипертензия отмечалась у 39 пациентов, постинфарктный кардиосклероз — у 28 больных, гиперхолестеринемия — у 16 пациентов, облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей — у 8 больных, язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки — у 10 больных, хронический гастрит — у 6 пациентов, кисты почек — у 4 больных, мочекаменная болезнь — у 9, хронический пиелонефрит — у 7, компенсированный сахарный диабет II типа — у 4 пациентов, ожирение I-II ст. — у 11 больных, остеохондроз позвоночника — у 6.

В исследование включали больных, у которых при проведении теста с дозированной физической нагрузкой были выявлены эпизоды безболевой ишемии миокарда.

В исследование не включали больных с: инфарктом миокарда давностью до 30 дней; хроническими нарушениями ритма и проводимости сердца (мерцательная аритмия, атриовентрикулярная блокада II — III степени, устойчивая желудочковая тахикардия, полная блокада ножек пучка Гиса); аллергическими реакциями в анамнезе на используемые препараты (триметазидин, надолон, изосорбида-5-монострат); тяжелыми заболеваниями сердечно-сосудистой, дыхательной, нервной, эндокринной, мочевыводящей, гепато-билиарной систем, желудочно-кишечного тракта.

В исследование также не включались женщины детородного возраста, не использующие адекватные методы контрацепции, и беременные женщины.

Все больные, включенные в исследование, были рандомизированы в три группы. Первой группе, состоящей из 16 пациентов, использовалась монотерапия миокардиальным цитопротектором триметазидином в дозе 20 мг 3 раза в сутки. Вторую группу составили 17 пациентов, которые получали изосорбида-5-монострат в суточной дозе 40 мг (20 мг 2 раза в день). Пациентам третьей группы, численность которой составляла 15 человек, была назначена монотерапия надолонем в дозе 40 мг в сутки при однократном приеме. Одновременно испытуемые могли использовать нитраты короткого действия для купирования приступов стенокардии, а также ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, мочегонные и гипотензивные препараты центрального действия для адекватного контроля уровня артериального давления, аспирин в качестве антиагрегантной терапии.

На 25-30-й день исследования 20 пациентов из первых трех групп были рандомизированы в две группы, получающих комбинированную терапию одним

Таблица 1

**Распределение исследованных
пациентов по возрасту и полу**

Возраст Пол	40 – 49	50 – 59	60 – 69	70 – 79	всего
Мужчины	8	19	16	3	46
Женщины	-	4	6	1	11
итого	8	23	22	4	57

из гемодинамических препаратов и миокардиальным цитопротектором. На этом этапе в исследование, согласно критериям включения, дополнительно было рандомизировано 9 пациентов. Четвертой группе, состоящей из 15 больных, была назначена комбинированная терапия изосорбида-5-моностратом (40 мг в сутки при двукратном приеме) и триметазидином (в суточной дозе 60 мг при трехкратном приеме). Пятая группа исследуемых пациентов, состоящая из 14 больных, получала комбинированную терапию надолонем (в дозе 40 мг в сутки) и триметазидином (по 20 мг 3 раза в день).

Длительность второго этапа исследования также составила 25-30 дней. Общая длительность наблюдения — около двух месяцев.

С целью оценки терапевтического эффекта используемых лекарственных препаратов на 1-й, 25-30-й и 55-60-й дни исследования, всем пациентам проводилась оценка клинического состояния, учитывая частоту приступов стенокардии, количество принимаемого нитроглицерина, уровень артериального давления, частоту сердечных сокращений; выявление возможных побочных действий лекарственных средств. Для объективной оценки влияния исследуемых медикаментозных средств на частоту и длительность эпизодов болевой и безболевой ишемии миокарда проводилось суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру. Толерантность к физической нагрузке, время появления и длительность безболевой ишемии определялись по результатам теста с дозированной физической нагрузкой (третий-мил-тест).

Суточное мониторирование ЭКГ проводили с использованием холтеровских мониторов и компьютерной программы, разработанной фирмой Shiller (Germany). Критериями ишемии миокарда считали преходящее горизонтальное или косонисходящее снижение сегмента ST на 1 мм и более от исходного уровня, а также его подъем на 1,5 мм в точке J + 80 мсек продолжительностью не менее 60 секунд. В случае исходного подъема сегмента ST отсчет производили от изолинии. При этом оценивали: количество и длительность болевых и безболевых эпизодов ишемии миокарда; максимальную амплитуду смещений сегмента ST; ЧСС при смещении сегмента ST; суммарную ишемию миокарда.

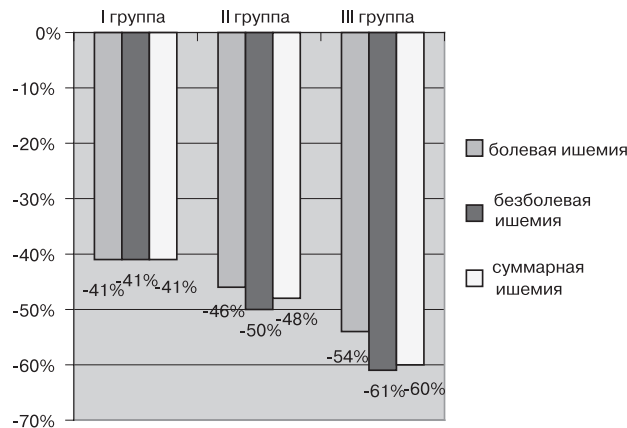


Диаграмма 1. Показатели уменьшения продолжительности болевой и безболевой ишемии и суммарной ишемии миокарда в процентном соотношении (% уменьшения) в трех первых группах.

Тест с дозированной физической нагрузкой проводился на движущейся дорожке, согласно модифицированному протоколу Брюсса, с регистрацией ЭКГ в 12 стандартных отведениях. Пробы проводились на оборудовании Cardio Control Workstation (Holland). При этом оценивались: общая продолжительность нагрузки; достигнутая частота сердечных сокращений; амплитуда максимального смещения сегмента ST; время достижения диагностически значимой депрессии сегмента ST; двойное произведение; уровень нагрузки, MET; время восстановления сегмента ST.

В работе использовали ЭхоКГ для определения сократительной способности миокарда и выявления зон гипо- и дискинезии миокарда левого желудочка.

Результаты и обсуждение

Применение монотерапии триметазидином, изосорбида-5-моностратом и надололом у больных стабильной стенокардией напряжения с эпизодами

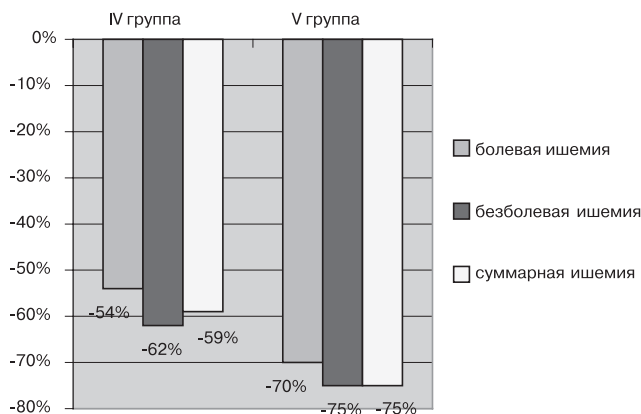


Диаграмма 2. Показатели уменьшения продолжительности болевой и безболевой ишемии и суммарной ишемии миокарда в процентном соотношении (% уменьшения) в IV и V группах.

безболевой ишемии миокарда позволило получить выраженный терапевтический эффект. Так клиническая эффективность миокардиального цитопротектора триметазидина в группе больных стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса (I группа) составила 69 %, эффективность изосорбида-5-монострата (II группа) была 76 %, а клиническая эффективность надолола (III группа) – 86 %.

Эффективность комбинированной терапии триметазидином и изосорбида-5-моностратом у больных стенокардией напряжения (IV группа) составила 86 %, а в V группе больных клиническая эффективность комбинированной терапии триметазидином и надололом составила 93 %.

Во всех трех группах после лечения снизилась частота приступов стенокардии и количество принимаемого нитроглицерина.

По данным холтеровского мониторирования ЭКГ, на фоне монотерапии триметазидином (I группа), изосорбида-5-моностратом (II группа) и надололом (III группа) произошло достоверное уменьшение продолжительности безболевой ишемии миокарда, соответственно, на 41% ($p < 0,01$), 50% ($p < 0,01$) и 61% ($p < 0,001$). Показатели продолжительности болевой ишемии миокарда уменьшились, соответственно, на 41% ($p < 0,01$), 46% ($p < 0,01$) и 54% ($p < 0,01$). Оценка интегрального показателя общей антиишемической активности препаратов – суммарной ишемии миокарда – показала, что на фоне монотерапии триметазидином он уменьшился на 41% ($p < 0,01$), на фоне монотерапии изосорбида-5-моностратом – на 48% ($p < 0,01$), а на фоне приема надолола – на 60% ($p < 0,001$). При сравнении показателей холтеровского мониторирования после лечения обращает на себя внимание то, что в группе больных, получающих монотерапию надололом (III группа), были выявлены достоверно более лучшие результаты воздействия на болевую ($p < 0,05$ по сравнению с I и II группами), безболевую ($p < 0,01$ по сравнению с I группой, $p < 0,05$ по сравнению со II группой) и суммарную ишемию миокарда ($p < 0,01$ по сравнению с I и II группами). Достоверных различий между результатами лечения в I и II группах, по данным суточного мониторирования ЭКГ, выявлено не было ($p > 0,05$) (диаграмма 1).

У больных стабильной стенокардией напряжения на фоне комбинированной терапии триметазидином и изосорбида-5-моностратом (IV группа) и триметазидином и надололом (V группа) показатели продолжительности безболевой ишемии миокарда уменьшились, соответственно, на 62% ($p < 0,001$) и 75% ($p < 0,001$). Продолжительность болевой ишемии, соответственно, уменьшилась на 54% ($p < 0,01$) и 70% ($p < 0,001$), а показатели суммарной ишемии

миокарда — на 59% ($p < 0,001$) и 75% ($p < 0,001$) (диаграмма 2).

Анализ данных суточного мониторирования ЭКГ в группах, получавших комбинированную терапию показал, что включение триметазидина в комбинацию с гемодинамическим препаратом оказывает хороший аддитивный эффект, проявляющийся в более выраженном уменьшении суммарной ишемии миокарда. У больных стабильной стенокардией напряжения на фоне комбинированной терапии триметазидином и изосорбида-5-мононитратом (IV группа) выявлено достоверно более выраженное уменьшение суммарной ишемии миокарда ($p < 0,05$) по сравнению с группами больных, получавших монотерапию триметазидином (I группа) и изосорбида-5-мононитратом (II группа). При сравнении показателей суточного мониторирования ЭКГ группы больных, принимавших комбинированную терапию триметазидином и надололом (V группа) с показателями двух групп, получавших монотерапию триметазидином (I группа) и надололом (III группа) получены данные о достоверно более выраженном уменьшении суммарной ишемии миокарда в V группе ($p < 0,01$ и $p < 0,05$, соответственно). По результатам холтеровского мониторирования в V группе (триметазидин и надолол) отмечено более значительное уменьшение суммарной ишемии миокарда по сравнению с IV группой (триметазидин и изосорбида-5-мононитрат) ($p < 0,05$) (диаграмма 3).

Оценивая глобальную сократимость миокарда левого желудочка на фоне лечения триметазидином, изосорбида-5-мононитратом и надололом при монотерапии и при комбинированном приеме, мы получили данные, свидетельствующие об отсутствии достоверного увеличения или ухудшения фракции выброса.

Анализируя показатели проб с дозированной физической нагрузкой, проведенных до и на фоне монотерапии триметазидином (I группа), изосорбида-5-мононитратом (II группа) и надололом (III группа), мы выявили достоверное увеличение продолжительности нагрузки на фоне лечения, соответственно, на 20% ($p < 0,05$), 29% ($p < 0,01$) и 41% ($p < 0,001$), а также увеличение пороговой мощности нагрузки, соответственно, на 22% ($p < 0,01$), 34% ($p < 0,01$) и 37% ($p < 0,01$). Достигнутое число сердечных сокращений и двойное произведение в III группе достоверно не изменились ($p > 0,05$), в отличие от этих показателей в двух других группах, где было выявлено увеличение ЧСС и двойного произведения, соответственно, на 14% ($p < 0,01$) и 21% ($p < 0,05$) в первой группе и на 21% ($p < 0,001$) и 35% ($p < 0,05$) — во второй группе. При сравнении показателей нагрузочных тестов первых трех групп нами выявлен более значительный прирост продол-

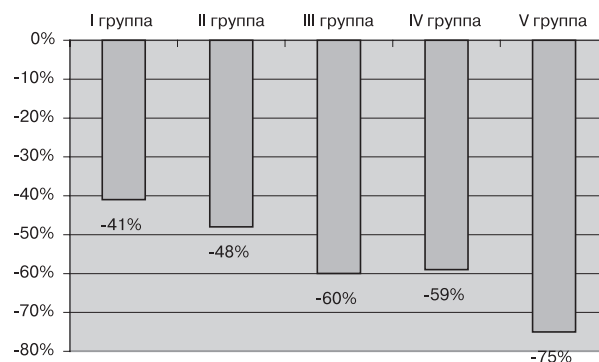


Диаграмма 3. Показатели уменьшения суммарной ишемии миокарда в процентном соотношении (% уменьшения).

Примечание: $p_{I-III} < 0,01$; $p_{II-III} < 0,01$; $p_{I-II} > 0,05$; $p_{I-IV} < 0,05$; $p_{II-IV} < 0,05$; $p_{I-V} < 0,01$; $p_{III-V} < 0,05$; $p_{IV-V} < 0,05$.

тельности нагрузки у больных стабильной стенокардией на фоне лечения надололом (III группа) и изосорбида-5-мононитратом (II группа) по сравнению с увеличением этого показателя в I группе ($p < 0,01$ и $p < 0,05$, соответственно). Достоверных различий по этому показателю между II и III группами выявлено не было ($p > 0,05$).

При оценке показателей проб с дозированной физической нагрузкой, проведенных до и на фоне комбинированной терапии триметазидином и изосорбида-5-мононитратом (IV группа) и триметазидином и надололом (V группа), было выявлено достоверное увеличение продолжительности нагрузки на фоне лечения, соответственно, на 39% ($p < 0,001$) и 52% ($p < 0,001$), а также увеличение пороговой мощности нагрузки, соответственно, на 32% ($p < 0,05$), 47% ($p < 0,001$). Достигнутое число сердечных сокращений и двойное произведение в V группе достоверно не изменились ($p > 0,05$), в отличие от этих показателей в IV группе, где было выявлено увеличение ЧСС и двойного произведения, соответственно, на 14% ($p < 0,001$) и 21% ($p < 0,05$). Показатель времени восстановления

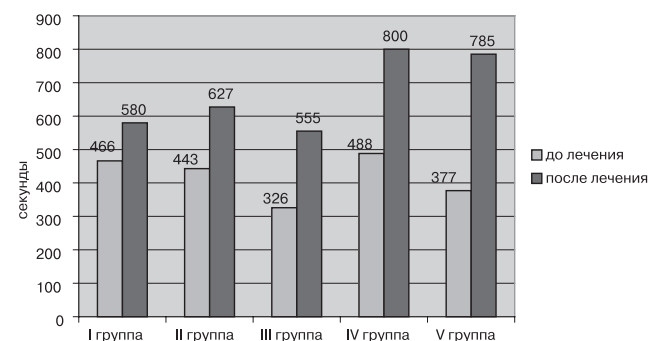


Диаграмма 4. Показатели изменения продолжительности нагрузки до и после лечения.

Примечание: $p_{I-III} < 0,01$; $p_{I-II} < 0,05$; $p_{I-III} > 0,05$; $p_{I-IV} < 0,001$; $p_{II-IV} < 0,05$; $p_{I-V} < 0,001$; $p_{III-V} < 0,05$; $p_{IV-V} < 0,05$.

сегмента ST после прекращения нагрузки достоверно уменьшился в двух группах соответственно на 44% ($p<0,001$) и 58% ($p<0,001$).

Анализируя показатели нагрузочных тестов IV и V групп, нами выявлено достоверно большее увеличение продолжительности нагрузки у больных стабильной стенокардией на фоне комбинированной терапии триметазидином и надололом (V группа) по сравнению с увеличением этого показателя в группе больных, получающих комбинированную терапию триметазидином и изосорбида-5-моонитратом (IV группа) ($p<0,05$).

При сравнении показателей нагрузочных тестов всех пяти групп, было отмечено, что увеличение продолжительности нагрузки у больных IV группы было более выраженным по сравнению с увеличением этого показателя в I и II группах больных ($p<0,001$ и $p<0,05$ соответственно), подобная тенденция отмеча-

лась при сравнении увеличения продолжительности нагрузки у пациентов V группы с увеличением этого показателя в I и III группах больных ($p<0,001$ и $p<0,05$, соответственно) (диаграмма 4).

Заключение

Миокардиальный цитопротектор триметазидин обладает достаточно высокой эффективностью и безопасностью при монотерапии в сравнении с классическими антиангинальными препаратами — изосорбида-5-моонитратом и надололом. При назначении триметазидина в сочетании с гемодинамически активными препаратами отмечается дополнительный антиишемический эффект, который обусловлен, по-видимому, различием их механизмов действия. Также отмечается хорошая переносимость комбинированной терапии и отсутствие нежелательных изменений гемодинамики.

Литература

1. Джексон Г. Цитопротективные лекарственные препараты, используемые для лечения больных стабильной стенокардией. Пер. с англ. Сердце и метаболизм. — 2000. — №4. — с. 7-8.
2. Казачкина С. С., Лупанов В. П., Васильева Н. Н. Применение препарата изосорбида-5-моонитрата Эфокс лонг у больных стабильной стенокардией напряжения и безболевой ишемией миокарда. Атмосфера. Кардиология. — 2002. — №4. — с. 7-10.
3. Марцевич С.Ю. Дебюты ишемической болезни сердца: стратегия диагностики и лечения. Кардиоваск. тер. проф. — 2002. — №1. — с. 76-83.
4. Метелица В.И., Водошнянова Р.С., Кокурина Е.В. Оценка эффективности курсового применения различных форм нитратов пролонгированного действия у больных стабильной стенокардией с помощью повторных суточных мониторингов ЭКГ. Тер. арх. — 1990;9:36 — 40.
5. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Ишемия миокарда: от понимания механизмов к адекватному лечению. Кардиология. — 2000. — №9. — с. 106-119.
6. Чирча С.Л. Метаболизм миокарда при стенокардии. Пер. с англ. Медиография: Метаболизм миокарда и лечение ИБС. — 1999. — Выпуск 60. — Том 21. — №2. — с. 45-49.
7. Arnim T., Erath A. Nitrates and calcium antagonists for silent myocardial ischemia. Am. J. Cardiol. — 1988. — Vol. 61. — P. 15E-18E.
8. Dalla-Volta S. et al. Comparison of trimetazidin with nifedipine in effort angina: a double-blind, crossover study. Cardiovasc. Drugs Ther. 1990; 4: 853-860.
9. Detry J.M. et al. Trimetazidin: a new concept in the treatment of angina. Comparison with propranolol in patients with stable angina. TEMS study. Br. J. Clin. Pharmacol. 1994; 37: 279-288.
10. IMAGE: Savonitto S. et al. Combination therapy with metoprolol and nifedipine versus monotherapy in patients with stable angina pectoris. J. Am. Coll. Cardiol. 1996; 27: 311-316.
11. Levy S. Combination therapy of trimetazidin with diltiazem in patients with coronary artery disease. Am. J. Cardiol. 1982; 76: 12B-16B.
12. Management of stable angina pectoris. Recommendation of the Task Force of European Society of Cardiology. Eur. Heart J. 1997; 18:394-413.
13. Michaelides A.P. et al. Antianginal efficacy of the combination of trimetazidin-propranolol compared with isosorbide dinitrate-propranolol in patients with stable angina. Clin. Drug Invest. 1997; 13: 8-14.
14. Oakley C. Silent ischemia and variant angina. Quat. J. Med. — 1988. — Vol.66. — № 251. — P. 68-73.
15. TIBET: Fox K.M. et al. Effects of atenolol, nifedipine SR and their combination on the exercise test and the total ischemic burden in 608 patients with stable angina. Eur. Heart J. — 1996; 17:96-103.

Abstract

In 57 patients with stable effort angina, functional class II-III, and episodes of silent myocardial ischemia, antianginal and antiischemic efficacy of trimetazidine, isosorbide-5-mononitrate, and nadolol (monotherapy and combined therapy) was compared. According to the results obtained, trimetazidine had sufficiently high efficacy and safety. Nevertheless, antiischemic efficacy of nadolol was higher than that for isosorbide-5-mononitrate and trimetazidine. Combination of trimetazidine and hemodynamically active preparations did enhance antiischemic action, without adverse circulatory effects. This additive effect was maximal for trimetazidine and nadolol combination.

Keywords: effort angina, pain-accompanied and silent myocardial ischemia, drug therapy, antianginal and antiischemic efficacy.

Поступила 14/04-2004