

АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМ АНТИАНГИНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Гапеева К. О., Чесникова А. И.

Цель. Оценка эффективности применения различных схем антиангинальной терапии у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) и частыми обострениями хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

Материал и методы. В исследование включены 60 пациентов с ИБС и ХОБЛ с частыми обострениями (≥ 2 раз за год). Все пациенты в качестве антиангинального препарата получали ингибитор I_1 -каналов — ивабрадин (Кораксан). С учетом второго антиангинального препарата пациенты были разделены на две группы: 1-ю группу составили 30 больных, которые, помимо базисной терапии ИБС и ХОБЛ, получали Кораксан в комбинации с триметазидином (Предуктал МВ); 2-ю группу — 30 больных с включением в схему лечения нитратов пролонгированного действия. Всем пациентам в динамике определяли клинический статус ИБС, проводили холтеровское мониторирование ЭКГ, эхокардиографическое и лабораторные исследования. Длительность наблюдения — 6 месяцев.

Результаты. В результате сравнительного анализа продемонстрировано достоверно более выраженное уменьшение количества стенокардических болей в сутки и частоты применения нитратов короткого действия ($p < 0,05$), улучшение функционального класса (ФК) стенокардии у больных, получавших Кораксан в комбинации с Предукталом МВ. К концу периода наблюдения в 1-й группе 20% пациентов имели I ФК стенокардии, 53,3% — II ФК, 26,7% — III ФК. У пациентов 2-й группы I ФК встречался в 6,7% случаев, II ФК — в 33,3%, III ФК — в 60%. Анализ результатов суточного мониторирования ЭКГ выявил уменьшение в 4,7 раз количества желудочковых и в 4,5 раза наджелудочковых экстрасистол на фоне длительного приема Кораксана и Предуктала МВ, достоверно менее выраженная динамика отмечалась у пациентов 2-й группы. Только в группе пациентов, получавших Кораксан в комбинации с Предукталом МВ, отмечалось улучшение не только систолической, но и диастолической функции левого желудочка.

Заключение. У больных с ИБС и ХОБЛ с частыми обострениями наиболее рациональным является применение антиангинальной терапии, включающей Кораксан в сочетании с Предукталом МВ, которая не только обеспечивает выраженное уменьшение клинических симптомов, улучшение качества жизни, но и способствует снижению риска развития нарушений ритма сердца, улучшению систолической и диастолической функции левого желудочка, тем самым предупреждая развитие сердечно-сосудистых осложнений.

Российский кардиологический журнал 2015, 12 (128): 107–113
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-12-107-113>

Ключевые слова: антиангинальная терапия, ишемическая болезнь сердца, хроническая обструктивная болезнь легких, ивабрадин, триметазидин, нитраты.

ГБОУ ВПО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия.

Гапеева К. О. — аспирант кафедры внутренних болезней №1, Чесникова А. И.* — д.м.н., профессор, профессор кафедры внутренних болезней №1.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): rostov-ossn@yandex.ru

ДИ — доверительный интервал, ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИКДО — индекс конечно-диастолического объема, ИКСО — индекс конечно-систолического объема, ИММ ЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИНО — индекс нагрузки объемом, КСО — конечно-систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, МС — миокардиальный стресс, НРС — нарушение ритма сердца, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ПУВ — показатель ударного выброса, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХМ ЭКГ — холтеровское мониторирование электрокардиограммы, ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиографическое исследование, β -АБ — β -адреноблокаторы, GOLD — Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких, V_e/V_A — отношение максимальных скоростей потоков раннего и позднего диастолического наполнения.

Рукопись получена 26.11.2015

Рецензия получена 30.11.2015

Принята к публикации 04.12.2015

EFFICACY ANALYSIS OF DIFFERENT ANTIANGINAL REGIMENS IN ISCHEMIC HEART DISEASE WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Galeeva K. O., Chesnikova A. I.

Aim. Assessment of effectiveness of different treatment regimens application for angina in coronary heart disease patients (CHD) with frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Material and methods. Totally, 60 patients included, with CHD and COPD, with frequent exacerbations (2 and more per year). All patients received ivabradine, the I_1 -channels inhibitor (Coraxan). Taken the second antianginal drug, patients were selected into 2 groups: 1st group consisted of 30 patients, receiving together with basic CHD and COPD therapy Coraxan with trimetazidine (Preductal MB), 2nd group — 30 patients with inclusion of prolonged nitrates. All patients were monitored for clinical picture of CHD, Holter ECG, echocardiography and laboratory studies. Follow-up period — 6 months.

Results. After comparative analysis, there was demonstrated significantly more prominent decrease of anginal attacks per day and times of short nitrates be taken ($p < 0,05$), improvement of functional class (FC) of angina in patients receiving Coraxan with Preductal MB. By the end of follow-up, in the 1st group 20% of patients had I FC of angina, 53,3% — II FC, 26,7% — III FC. Patients from 2nd group had I GC in 6,7% cases, II FC — 33,3%, III — 60%. Holter monitoring analysis revealed the decrease 4,7 times the quantity of ventricular and 4,5 times supraventricular

extrasystoles at the background of long-term intake of Coraxan and Preductal MB, significantly less prominent dynamics was shown in the 2nd group. Only in the group of Coraxan with Preductal MB, there was improvement of systolic and diastolic function of the left ventricle.

Conclusion. In CHD and COPD patients with common exacerbations it is feasible to apply antianginal therapy that includes Coraxan and Preductal MB, and that not only facilitates prominent decrease of clinical symptoms, improvement of life quality, but also helps to reduce heart rhythm disorders, improves systolic and diastolic left ventricle function, hence preventing cardiovascular complications.

Russ J Cardiol 2015, 12 (128): 107–113

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-12-107-113>

Key words: antianginal therapy, ischemic heart disease, chronic obstructive pulmonary disease.

Rostov State Medical University of the Healthcare Ministry, Rostov-na-Donu, Russia.

В современной клинической медицине проблема коморбидности является наиболее актуальным аспектом, требующим индивидуального подхода к назначению рациональных схем медикаментозного лечения больных. Наличие сочетанной патологии обуславливает тяжесть течения заболевания и, нередко, потенцирование патологических процессов. Актуальность проведения научно-исследовательского поиска в области максимально эффективных методов лечения значительно возрастает при наличии патологий с медико-социальной значимостью, обуславливающих, прежде всего, высокую заболеваемость, смертность и стойкую утрату трудоспособности. Среди хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) ишемическая болезнь сердца (ИБС) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) занимают лидирующие позиции по вкладу в неблагоприятную эпидемиологическую обстановку. Так, ИБС является ведущей причиной смертности и заболеваемости как среди болезней системы кровообращения [1], так и в общей структуре ХНИЗ [2]. Статистические данные по болезням органов дыхания также позволяют оценивать ХОБЛ как наиболее значимое заболевание в структуре заболеваемости и смертности [3]. Важно отметить, что и ИБС и ХОБЛ значительно снижают качество жизни пациентов и ограничивают их социальную активность.

Прогрессирование заболеваний, с одной стороны, способствует потенцированию патогенетических процессов с развитием необратимого ремоделирования сердца и легких и формированием хронической недостаточности их функций, а, с другой стороны, ограничивает назначение необходимой медикаментозной терапии.

Одной из актуальных задач клинической практики является поиск оптимальной антиангинальной терапии у больных ИБС на фоне частых обострений ХОБЛ. В соответствии с современными рекомендациями по диагностике и лечению стабильной ИБС (рекомендации Европейского общества кардиологов 2013г), к антиангинальным препаратам 1-й линии относятся β -адреноблокаторы (β -АБ). Важно подчеркнуть, что β -АБ являются группой лекарственных средств, реализующих свое действие на уровне патогенетического процесса хронической ишемии миокарда, снижая гиперактивность симпатoadренальной системы, одного из ключевых механизмов развития и прогрессирования ИБС. Более того, β -АБ имеют широкую доказательную базу, основанную на результатах крупномасштабных исследований, достоверного снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти у пациентов, перенесших инфаркт миокарда [4, 5]. Вместе с тем у больных ХОБЛ β -АБ могут оказывать констриктивное действие на гладкую мускулатуру бронхов, т.е. являются триггерным фактором в прогрессировании бронхооб-

струкции, что затрудняет их применение у больных ХОБЛ с частыми обострениями.

В связи с вышеизложенным целью настоящего исследования являлась оценка эффективности применения различных схем антиангинальной терапии у больных с ИБС и ХОБЛ с частыми обострениями.

Материал и методы

В исследование включены 60 пациентов с ИБС и ХОБЛ. На момент включения все пациенты находились на стационарном лечении в пульмонологическом отделении областной больницы по поводу обострения ХОБЛ. Учитывая клинические особенности включенных в исследование пациентов, наличие синусового ритма и ЧСС >70 уд. в минуту, в качестве антиангинального препарата больные получали ингибитор I_f-каналов — ивабрадин (Кораксан, “Лаборатории Сервье”, Франция) в дозе 5-7,5 мг 2 раза в день. Для реализации поставленных задач все пациенты были разделены на 2 группы, ранжирование которых проводилось случайным выбором с учетом назначения второго антиангинального препарата. Первую группу пациентов составили 30 больных, которым к назначенному лечению был добавлен триметазидин (Предуктал МВ, “Лаборатории Сервье”, Франция) в дозе 35 мг 2 раза в день, вторую группу — 30 пациентов, в схему лечения которых были включены нитраты пролонгированного действия с индивидуальным подбором суточной дозы препарата. Необходимо отметить, что кроме назначенных препаратов всем пациентам проводилась стандартная терапия ИБС, включавшая антиагреганты, статины и блокаторы РААС. В период обострения заболевания и при дальнейшем наблюдении проводилось соответствующее лечение ХОБЛ.

Критериями включения в исследование являлось наличие стенокардии напряжения II-III ФК в сочетании с ХОБЛ II-III стадии с частыми обострениями (≥ 2 раз за год), а также информированного согласия пациентов на участие в исследовании. Стенокардия напряжения устанавливалась на основании подтвержденного диагноза ИБС из первичной медицинской документации. Диагностику и комплексную оценку тяжести ХОБЛ проводили в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению ХОБЛ (2014) и Глобальной инициативой по ХОБЛ (GOLD, 2014). [6].

В 1-й группе пациентов было 66,6% мужчин и 33,4% женщин, средний возраст — $58,9 \pm 2,3$ лет. В состав 2-й группы вошли 63,3% мужчин и 36,7% женщин, средний возраст — $60 \pm 1,2$ лет. Следует отметить, что группы больных были сопоставимы по полу, возрасту, процентному соотношению II и III ФК стенокардии, а также тяжести ХОБЛ.

С целью оценки эффективности назначенной комбинированной антиангинальной терапии всем

пациентам до начала приема препаратов и через 6 месяцев наблюдения проводили клинические, лабораторные и инструментальные исследования (электрокардиографическое исследование (ЭКГ), холтеровское мониторирование (ХМ) ЭКГ, эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование, определение показателей липидного спектра крови и др.). Для характеристики клинического статуса ИБС определяли количество приступов стенокардии в сутки, частоту применения нитратов короткого действия, ФК стенокардии напряжения.

С целью выявления нарушений ритма сердца (НРС) и проводимости, оценки ишемических изменений в динамике проводили ХМ ЭКГ с помощью трехканального кардиомонитора “Миокард-Холтер” (ООО “НИМП ЕСН”, г. Саров), а также ЭКГ (электрокардиограф “Луч”, ОАО “Монитор”, Ростов-на-Дону).

Эхокардиографическое исследование было выполнено на ультразвуковом аппарате MyLab70 (“Esaote”, Италия) с использованием трансторакальных датчиков 3,5/5,0 МГц, одномерного режима, импульсно-волнового доплеровского режима и цветного картирования. В динамике оценивали толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП), задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ), индексированный показатель массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), объемные показатели и их индексированные значения (конечный систолический объем (ИКСО), конечный диастолический объем (ИКДО)), индекс нагрузки объемом (ИНО), показатель ударного выброса (ПУВ), миокардиальный стресс (МС), фракцию выброса (ФВ) ЛЖ, трансмитральный диастолический поток по отношению максимальных скоростей потоков наполнения ЛЖ (V_{EMK}/V_{AMK}).

На проведение исследования получено разрешение независимого этического комитета.

Статистический анализ и обработка данных выполнялись с помощью программного обеспечения “Microsoft Excel 7.0” и “Statistica for Windows 8.0” и в R (версия 3.2, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). В качестве описательных статистик использовались медианы и квартильный размах: Me ($Q_1 - Q_3$). Для тестирования различий между двумя изучаемыми группами по количественным и порядковым показателям использовался непараметрический тест Манна-Уитни. Сравнение повторных измерений осуществлялось с помощью теста Вилкоксона. Для определения доверительного интервала и получения точечной оценки медианных различий между группами использовалась процедура Ходжеса-Лемана. Различия признавались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Анализ результатов исследования с высокой статистической достоверностью позволил установить

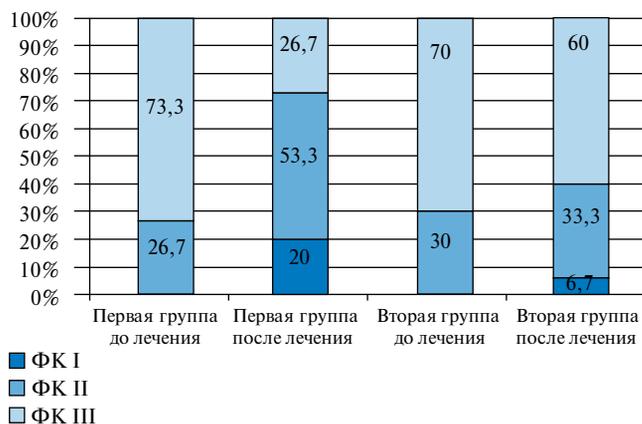


Рис. 1. Динамика ФК стенокардии напряжения через 6 месяцев лечения.

клиническую эффективность антиангинальной терапии у больных обеих групп. Так, количество стенокардических болей у пациентов первой группы до назначенного лечения составляло 4,3 (2,2-4,6) эпизодов в сутки, тогда как спустя 6 месяцев после постоянного приема Кораксана и Предуктала МВ частота приступов снизилась до 2,8 (2,6-3,0) в сутки ($p \leq 0,0001$). В группе пациентов, получавших Кораксан и нитраты, также отмечалось достоверное уменьшение числа эпизодов стенокардии с 4,7 (3,8-4,9) до 3,8 (2,2-4,0) в сутки ($p \leq 0,024$). Вместе с тем необходимо отметить, что степень снижения частоты приступов стенокардии была достоверно более выраженной на фоне применения Кораксана и Предуктала МВ ($p < 0,05$).

Критерием клинической эффективности выбранных схем терапии также являлась оценка кратности необходимости использования нитратов короткого действия в сутки с целью купирования приступов стенокардии. Статистический анализ полученных данных позволил установить высокодостоверное снижение потребности в применении нитратов короткого действия у больных обеих групп. Так, пациенты первой группы до назначенной терапии использовали нитраты короткого действия 3,8 (2,3-3,9) раз в сутки, а спустя 6 месяцев после постоянного приема Кораксана и Предуктала МВ необходимость купирования болей уменьшилась до 1,9 (1,2-2,0) раз в сутки ($p \leq 0,0001$). У пациентов второй группы также отмечено достоверное снижение потребности в нитратах короткого действия — с 4,3 (3,8-4,5) до 3,3 (2,6-3,8) раз в сутки ($p \leq 0,03$). Однако достоверно в большей степени уменьшилось применение нитратов для купирования приступов на фоне терапии, включавшей Кораксан с Предукталом МВ.

Большой интерес вызвал анализ динамики ФК стенокардии напряжения на фоне проводимой терапии у больных 1-й и 2-й групп, которые определяли с помощью нагрузочных проб (рис. 1). Важно отметить, что установлены достоверные отличия в динамике ФК

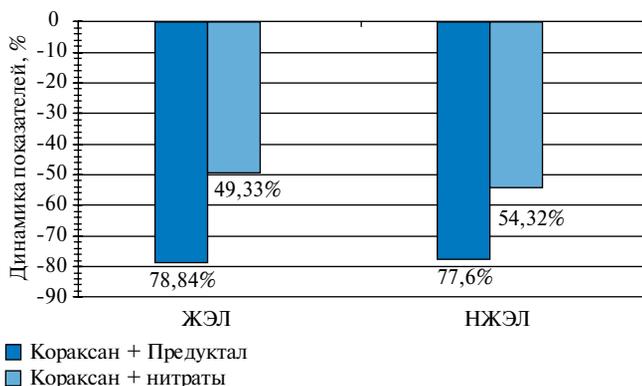


Рис. 2. Динамика количества экстрасистол у пациентов первой и второй группы через 6 месяцев лечения.

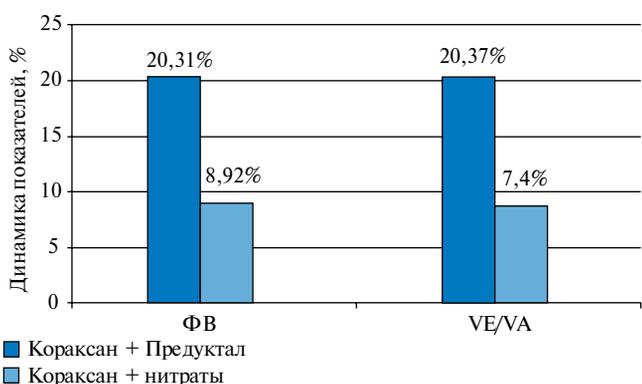


Рис. 3. Динамика показателей систолической и диастолической функции левого желудочка через 6 месяцев лечения.

стенокардии в сравниваемых группах больных. При включении в исследование в 1-й группе у 26,7% больных определяли стенокардию напряжения II ФК, у 73,3% пациентов — III ФК. К концу периода наблюдения в этой группе 20% пациентов имели I ФК стенокардии, 53,3% — II ФК, 26,7% — III ФК.

Менее выраженная положительная динамика ФК стенокардии наблюдалась у пациентов, получавших в составе антиангинальной терапии нитраты. До назначения антиангинальных препаратов 2-ю группу составляли 30,0% больных со стенокардией II ФК и 70,0% — III ФК. Через 6 месяцев лечения в 6,7% случаев регистрировался I ФК стенокардии напряжения, в 33,3% — II ФК, в 60% — III ФК.

Особого внимания заслуживает сравнительный анализ результатов суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру. Так, установлено статистически значимое урежение ЧСС в различные периоды суток у больных обеих групп, что, конечно, обусловлено применением ингибитора If-каналов Кораксана у всех больных, включенных в исследование. Вместе с тем выявлены отличия в динамике эктопических стимулов наджелудочкового и желудочкового характера через 6 месяцев лечения у пациентов 1-й и 2-й групп.

Анализ динамики количества экстрасистол у больных 1-й группы выявил уменьшение в 4,7 раз желудочковых экстрасистол (с 950,00 (204,00-1206,00) до 201,00 (100,00-500,00), $p < 0,0001$) и в 4,5 раза — наджелудочковых экстрасистол с 500,00 (171,00-859,00) до 112,00 (54,00-300,00), $p < 0,0001$) на фоне длительного приема Кораксана и Предуктала МВ. В группе больных, получавших Кораксан в комбинации с нитратами, также отмечалось достоверное уменьшение числа желудочковых экстрасистол — с 900,00 (228,00-1300,00) до 456,00 (234,00-829,00), $p = 0,028$) и наджелудочковых — с 567,00 (188,00-859,00) до 259,00 (126,00-435,00), $p = 0,039$). Вместе с тем сравнительный анализ статистической разницы изучаемых показателей до и после лечения позволил судить о достоверно более выраженном уменьшении количества экстрасистол при применении Кораксана в комбинации с Предукталом МВ (рис. 2).

Особое внимание в работе было уделено оценке влияния антиангинальной терапии на структурно-функциональные показатели сердца. Как показали результаты исследования, у больных и 1-й и 2-й группы через 6 месяцев лечения отмечалось достоверное уменьшение индексированных объемных (ИКДО, ИКСО) и линейных (ИКСП, ИКДР) показателей, однако достоверной разницы в степени снижения анализируемых показателей у пациентов групп сравнения не выявлено.

Важно отметить достоверное улучшение систолической функции ЛЖ у пациентов и 1-й группы и 2-й группы через 6 месяцев лечения (рис. 3). Так за период наблюдения у пациентов 1-й группы ФВ ЛЖ увеличилась с 51,00 (49,00-54,00) % до 64,00 (62,00-67,00) % ($p < 0,0001$), т.е. на 20,3%. У больных 2-й группы также установлено статистически значимое повышение ФВ ЛЖ, но с меньшим приростом данного показателя. При включении в исследование ФВ ЛЖ определялась в диапазоне 51,00 (50,00-53,00) %, а через 6 месяцев приема Кораксана в комбинации с нитратами — 56,00 (53,00-58,00) % ($p = 0,002$), т.е. показатель увеличился на 8,9%. Следует подчеркнуть, что достоверно в большей степени отмечалось улучшение сократительной функции ЛЖ у пациентов, принимавших Кораксан и Предуктал МВ ($p = 0,0023$).

Анализ влияния антиангинальной терапии на показатели диастолической функции ЛЖ позволил выявить достоверные отличия у пациентов групп сравнения. Заслуживает внимания статистически значимая положительная динамика показателей, характеризующих диастолическую функцию ЛЖ, у пациентов, получавших антиангинальную терапию с Предукталом МВ. Так, у пациентов 1-й группы показатель $V_{E,МК} / V_{A,МК}$ за 6 месяцев лечения увеличился на 20,4% (с 0,86 (0,70-0,94) до 1,08 (0,83-1,20), $p = 0,017$). Вместе с тем у пациентов 2-й группы на фоне антиангинальной терапии, включавшей

ОТВЕТЕЙТЕ НА ЗОВ СЕРДЦА!



* Не предназначен для купирования приступов стенокардии

Триметазидин 35 мг

ВАЖНЫЙ КОМПОНЕНТ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ



КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению препарата ПРЕДУКТАЛ® МВ

СОСТАВ*, 1 таблетка с модифицированным высвобождением, покрытая пленочной оболочкой. Содержит: триметазидин дигидрат 35,0 мг. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ***, длительная терапия ишемической болезни сердца; профилактика приступов стабильной стенокардии в составе моно- или комбинированной терапии. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ***, Взрослые, по 1 таблетке 2 раза в сутки, утром и вечером, за прием пищи. Продолжительность лечения определяется врачом. Пациенты с почечной недостаточностью. У пациентов с почечной недостаточностью умеренной степени тяжести (КК 30-60 мл/мин) суточная доза составляет 35 мг (1 таблетка) утром до времени завтрака. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ***, Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата; болезнь Паркинсона, симптомы паркинсонизма, тремор, синдром «беспокойных ног» и другие состояния с жаним двигательные нарушения; тяжелая почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин), или отсутствие достаточного количества клиренсов данных пациентов до 38 лет; назначение препарата не рекомендуется. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ***, Предуктал® МВ не предназначен для купирования приступов стенокардии и не показан для начального курса терапии нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда на догоспитальном этапе или в первые дни госпитализации. В случае развития приступа стенокардии следует пересмотреть и адаптировать лечение (лекарственную терапию или проведение процедуры ревазодилатации). Предуктал® МВ может вызывать или ухудшать симптомы паркинсонизма (тремор, акинезию, повышение тонуса), поэтому следует проводить регулярное наблюдение пациентов, особенно пожилого возраста. Могут отмечаться случаи падений, связанные с неустойчивостью в позе Ромберга и чувствительностью походки или выраженным снижением АД, особенно у пациентов, принимающих гипотензивные препараты. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ***, **БЕРЕМЕННОСТЬ И ПЕРИОД КОРМЛЕНИЯ ГРУДЬЮ***, Не рекомендуется применять препарат Предуктал® МВ во время беременности. Не следует применять препарат Предуктал® МВ во время грудного вскармливания. **ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ АВТОТРАНСПОРТОМ И ВЫПОЛНЯТЬ РАБОТЫ, ТРЕБУЮЩИЕ ВЫСОКОЙ СКОРОСТИ ПСИХОМОТОРНЫХ РЕАКЦИЙ***, Наблюдались случаи головокружения и сонливости, что может повлиять на способность к управлению автотранспортом и выполнению работ, требующих повышенной скорости физической и психической реакции. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ***, Частое: боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота, рвота, астения, головкружение, головная боль, кожная сыпь, зуд, крапивница. Редко: падение сердечного ритма, экстрастиольная тахикардия, выраженное снижение АД, артериальная гипотензия, которая может сопровождаться общей слабостью, головокружением или потерей равновесия, особенно при одновременном приеме гипотензивных препаратов, нарушении зрения и вкупе лица. Мучительной частоты: запор, симптомы паркинсонизма (тремор, акинезия, повышение тонуса), неустойчивость в позе Ромберга и «шаткость» походки, синдром «беспокойных ног», другие состояния с жаним двигательные нарушения, обычно обратимые после прекращения терапии, нарушение сна (бессонница, сонливость), острый гиперкальциемический синдром, острый гиперкальциемический синдром, тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпура, потливость. **ПЕРЕДОЗИРОВКА***, **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА***, Триметазидин предотвращает снижение внутрисердечной концентрации аденозинтрифосфата (АТФ) путем сохранения энергетического метаболизма клеток в состоянии покоя. Триметазидин не оказывает прямого воздействия на показатели гемодинамики. **ФОРМА ВЫПУСКА***, Таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 35 мг, по 30 таблеток в блистер (ПВХ/Ал), 2 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. При расфасовке (упаковке) производится на розничном предприятии ООО «Сервис». По 30 таблеток в блистер (ПВХ/Ал), 2 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. Упаковка для стационаров: по 30 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). По 3 или 6 блистеров с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. По 10 блистеров по 30 таблеток в блистере помещают в пачку картонную (пачку не маркируют). По 3 пачки картонные с инструкциями по медицинскому применению в коробку картонную с контролем первого вскрытия.

СМОТРИТЕ ПОЛНУЮ ИНФОРМАЦИЮ О ПРЕПАРАТЕ В ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.

Регистрационное удостоверение: П N013215/01 от 29.12.2010

нитраты, достоверной динамики показателей диастолической функции ЛЖ не отмечалось ($p=0,98$), (рис. 3).

Обсуждение

В эпоху высокой распространенности ХНИЗ и факториального окружения современного больного медикаментозное лечение пациентов должно быть основано на достижении улучшения качества жизни и прогноза. Необходимость эффективного контроля патогенетических процессов в условии наличия сочетанной патологии диктует необходимость поиска наиболее рациональных и максимально эффективных схем медикаментозного лечения.

Результаты проведенного исследования продемонстрировали возможности эффективной антиангинальной терапии при ограничении в выборе β -АБ у больных с ИБС и ХОБЛ с частыми обострениями. Выбор схем лечения был направлен на решение задачи исследования, касающейся сравнения эффективности двух схем антиангинальной терапии.

Ишемия миокарда является результатом сложного многофакторного патофизиологического процесса, в котором, наряду с обструкцией коронарных артерий, значимую роль играют такие факторы как повышенная частота сердечных сокращений, воспаление, эндотелиальная, микрососудистая дисфункция и др. В связи с этим при лечении больных ИБС применяют комбинации препаратов с разными механизмами действия. Назначение ивабрадина (Кораксана) всем пациентам обосновано с точки зрения коррекции ишемии не только путем урежения ЧСС и снижения потребности миокарда в кислороде, но и за счет увеличения диастолического компонента сердечного цикла и увеличения коронарного кровотока. Кроме того, ЧСС-урежающий эффект Кораксана очень важен для пациентов с ХОБЛ, у которых высок процент развития синусовой тахикардии в условиях длительного приема бронходилататоров и, как правило, ЧСС >70 уд./мин.

Наиболее важным являлся выбор второго компонента в схеме лечения больных ИБС. Как известно, действие триметазидина (Предуктал МВ) направлено на улучшение метаболизма и утилизации кислорода в сердечной мышце и создание условий максимальной перфузии ишемизированного миокарда. Метаболическая миокардиальная цитопротекция является базовым направлением лечения пациентов со стабильной ИБС вне зависимости от механизма развития ишемии миокарда.

Необходимо подчеркнуть, что значимость проведенного исследования заключается не только в представлении результатов, свидетельствующих об уменьшении клинических симптомов ИБС на фоне ХОБЛ, но и в реализации максимального протективного действия на сердечную мышцу.

Особый интерес представляют данные, демонстрирующие антиаритмический эффект, установленный в двух группах исследования. Реализация полученного действия препаратов многокомпонентна. С одной стороны, безусловно, значительный вклад в снижение количества эктопических стимулов создает улучшение перфузии сердечной мышцы, т.е. в условиях лучшего коронарного кровотока происходит электрическая стабилизация ишемизированного, гибернирующего миокарда, что клинически проявляется в виде уменьшения частоты экстрасистолии. С другой стороны, важно обратить внимание, что достоверно более выраженное действие как в отношении снижения числа наджелудочковых, так и желудочковых, экстрасистол было отмечено в группе пациентов, принимающих Кораксан в сочетании с Предукталом МВ.

В настоящее время имеются ограниченные данные, свидетельствующие о возможной антиаритмической активности триметазидина. Анализ данных литературы позволил установить, что стабилизация электрической активности кардиомиоцитов на фоне применения триметазидина реализуется, главным образом, с помощью снижения потенциала действия клетки сердца и пиковой амплитуды кальциевого тока, а также уменьшения клеточного ацидоза. Применение триметазидина способствовало значительному снижению различных проявлений тахикардий. Ярким примером эффективности применения триметазидина является исследование EMIP-FR, проведенное в группе пациентов с ОИМ без и с медикаментозной реваскуляризацией миокарда. Одним из главных выводов проведенного исследования явилось то, что триметазидин достоверно значительно снижает риск развития фатальных аритмий и сердечно-сосудистых осложнений [7].

В то же время, реализация антиаритмического действия Предуктала МВ может быть объяснена улучшением метаболического состояния миокарда, подвергающегося хронической ишемии. Известно, что положительное влияние Предуктала МВ связано, прежде всего, с улучшением обмена глюкозы, наряду со снижением активности жирных кислот и продуктов анаэробного гликолиза, которые оказывают повреждающее действие на сердечную мышцу, приводя к усугублению патологического процесса. Важно отметить, что применение Предуктала МВ наряду со снижением внутриклеточной концентрации жирных кислот, позволяет осуществлять их включение в мембрану кардиомиоцита, оказывая мембраностабилизирующий эффект с проявлением электрической стабильности клетки. Необходимо подчеркнуть, что улучшение метаболических процессов миокарда значительно повышает уровень аденозинтрифосфата, что создает оптимальные условия для реализации энергетических процессов кардиомиоцитов в условиях ишемии.

Таким образом, результаты проведенного исследования продемонстрировали сочетанный эффект реализации антиаритмического действия изучаемых препаратов, который заключается в улучшение метаболического статуса ишемизированного миокарда и стабилизации электрической активности мембранного потенциала.

Одной из главных задач лечения пациентов с ИБС является профилактика развития хронической сердечной недостаточности (ХСН), снижения риска формирования систолической и диастолической дисфункции сердечной мышцы. Ряд проведенных исследований демонстрирует необходимость дополнительного включения триметазидина в схему лечения ХСН для улучшения систолической и диастолической функции миокарда ЛЖ [8]. Мета-анализ эффективности применения триметазидина у пациентов с ИБС и ХСН, основанный на данных одиннадцати рандомизированных клинических исследований, показал, что при добавлении к стандартной терапии триметазидина ФВ ЛЖ повышалась в среднем на 6,88% (95% ДИ: 5,50-8,25), а КСО ЛЖ снижалось в среднем на 11,58 мл (95% ДИ: 5,79-17,37). Показано также улучшение диастолической функции миокарда ЛЖ по данным ЭхоКГ [9].

Важно отметить, что известны данные, свидетельствующие и о положительном действии ивабрадина (Кораксана) на диастолическую и систолическую функцию миокарда ЛЖ у пациентов с ИБС [10]. Авторы исследования объясняют полученные резуль-

таты эффектами ивабрадина, связанными со снижением гипоксии миокарда, увеличением биодоступности оксида азота и ангиогенеза.

В ходе проведенного нами исследования установлено значительное улучшение и диастолической и систолической функции ЛЖ в группе пациентов, принимавших Кораксан и Предуктал МВ, что, очевидно, обусловлено потенцированием действия двух препаратов. По-видимому, необходима метаболическая модуляция в реализации наиболее эффективного протективного действия.

Заключение

Выбор схемы антиангинальной терапии является одним из главных критериев эффективности лечения пациентов с ИБС, особенно в клинических ситуациях, требующих индивидуального подхода к назначению терапии. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что у больных с ИБС и ХОБЛ с частыми обострениями наиболее рациональным является применение антиангинальной терапии, включающей Кораксан в сочетании с Предукталом МВ, которая не только обеспечивает выраженное уменьшение клинических симптомов, улучшение качества жизни, но и способствует снижению риска развития нарушений ритма сердца, улучшению систолической и диастолической функции ЛЖ, тем самым предупреждая развитие сердечно-сосудистых осложнений.

Литература

1. Shal'nova SA, Konradi AO, Karpov JuA, et al. Analysis of mortality from cardiovascular disease in 12 regions of the Russian Federation participating in the study, "Epidemiology of cardiovascular disease in various regions of Russia." *Russ J Cardiol* 2012; 5(97): 6-12. Russian (Шальнова С. А., Конради А. О., Карпов Ю. А. и др. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании "Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России". *Российский кардиологический журнал* 2012; 5(97): 6-12).
2. Global strategy for the diagnosis, treatment and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (revision 2011). Ed. Belevsky AS. M.: Russian Respiratory Society 2012: p. 86. Russian (Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011 г). Пер. с англ. под ред. А. С. Белевского. М.: Российское респираторное общество 2012: p. 86).
3. Flynn BC, Vernick WJ, Ellis JE. β -Blockade in the perioperative management of the patient with cardiac disease undergoing non-cardiac surgery. *Br. J. Anaesth.* 2011; 107: 113-5.
4. Fleischmann KE, Beckman JA, Buller CE, et al. 2009 ACCF/AHA focused update on perioperative beta blockade: a report of the American college of cardiology foundation/American heart association task force on practice guidelines. *Circulation.* 2009;120(21):21-3.
5. Onay-Besikci A, zkan SA. Trimetazidine Revisited: A Comprehensive Review of the Pharmacological Effects and Analytical Techniques for the Determination of Trimetazidine. *Cardiovascular Therapeutics.* 2008; 26(2): 147-65.
6. Global strategy for the diagnosis, treatment and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (revision 2014). Ed. Belevsky AS. M.: Russian Respiratory Society 2014: p. 92. Russian (Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2014 г). Пер. с англ. под ред. А. С. Белевского. М.: Российское респираторное общество 2014: p. 92).
7. Astashkin EI. Correction of the energy metabolism in the myocardium — a new trend in the treatment of cardiovascular diseases. *Heart and metabolism.* 2008; 21: 1-3. Russian (Асташкин Е. И. Коррекция энергетического обмена в миокарде — новое направление в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. *Сердце и метаболизм.* 2008; 21: 1-3.)
8. Shilov AM, Osija AO, Eremina IV, et al. The possibility of using drugs with metabolic oriented (trimetazidine) in the treatment of chronic heart failure. *RMJ.* 2010; 25: 1493-9. Russian (Шилов А. М., Осия А. О., Еремина И. В. и др. Возможности применения препаратов с метаболической направленностью (триметазидин) при лечении хронической сердечной недостаточности. *PMЖ.* 2010; 25: 1493-9.)
9. Hu B, Li W, Xu T, et al. Evaluation of Trimetazidine in Angina Pectoris by Echocardiography and Radionuclide Angiography: A Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials. *Clin. Cardiol.* 2011; 34 (6): 395-400.
10. Fang Y, Debonne M, Vercauteren M, et al. Heart rate reduction induced by the if current inhibitor ivabradine improves diastolic function and attenuates cardiac tissue hypoxia. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2012;59(3):260-7.