



7universum.com  
**UNIVERSUM:**

**МЕДИЦИНА И ФАРМАКОЛОГИЯ**

---

**ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ ИБС В СОЧЕТАНИИ  
С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ:  
ВЛИЯНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ  
С ВКЛЮЧЕНИЕМ ТРИМЕТАЗИДИНА**

***Христофорова Анна Михайловна***

*научный сотрудник отдела клинической и эпидемиологической кардиологии  
НАМН Украины, Государственное учреждение  
«Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины»,  
Украина, г. Киев  
E-mail: [khrystof@mail.ru](mailto:khrystof@mail.ru)*

***Ена Лариса Михайловна***

*д-р мед. наук, профессор, руководитель отдела клинической  
и эпидемиологической кардиологии, Государственное учреждение  
«Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины»,  
Украина, г. Киев  
E-mail: [yena50@mail.ru](mailto:yena50@mail.ru)*

**OPTIMIZATION OF CORONARY HEART DISEASE TREATMENT  
IN HYPERTENSIVE ELDERLY PATIENT: INFLUENCE  
OF METABOLIC THERAPY WITH TRIMETAZIDINE**

***Khrystoforova Anna***

*Research scientist of the Department of Clinical  
and Epidemiological Cardiology NAMS of Ukraine, State Institution  
«D.F. Chebotarev Institute of Gerontology NAMS of Ukraine»,  
Ukraine, Kiev*

***Yena Larisa***

*Doctor of Medical sciences, Professor Head of the Department of Clinical  
and Epidemiological Cardiology, State Institution  
«D.F. Chebotarev Institute of Gerontology NAMS of Ukraine»,  
Ukraine, Kiev*

## АННОТАЦИЯ

Обследовано 60 больных пожилого возраста с ишемической болезнью сердца в сочетании с гипертонической болезнью в условиях стандартной терапии и при дополнительном назначении триметазида. Показано, что при коморбидной патологии триметазидин, наряду с повышением антиангинального и антиишемического эффекта, нормализует циркадные ритмы артериального давления и вегетативной регуляции и оказывает влияние на функцию сосудистого эндотелия.

## ABSTRACT

The efficiency of trimetazidine being added to the standard therapy was investigated in 60 elderly hypertensive patients with coronary heart disease, stable stenocardia. It was shown that in comorbid patients trimetazidine along with an increase in anti-anginal and anti-ischemic activity normalize circadian rhythm of blood pressure. The favorable influence of trimetazidine on arterial pressure was connected with improvement of both heart autonomic regulation and vascular endothelial function.

**Ключевые слова:** гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, триметазидин, циркадный ритм, эндотелиальная дисфункция, скорость пульсовой волны.

**Keywords:** essential hypertension, coronary heart disease, trimetazidine, arterial pressure, endothelial dysfunction, pulse wave velocity.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) в пожилом возрасте характеризуется высоким уровнем коморбидности, прежде всего с артериальной гипертензией — до 80 % [7]. Одним из путей оптимизации лечения больных ИБС в условиях возрастной полиморбидности является использование цитопротекторных препаратов, улучшающих энергетические процессы в миокарде [9; 13; 14].

Нарушения окислительных процессов в миокарде — характерная черта нарушения метаболизма сердца как при старении, так и в условиях развития

гипертрофии миокарда [4; 23]. Нарушение процессов окислительного фосфорилирования в митохондриях, наряду с уменьшением образования АТФ, сопровождается активацией свободно-радикальных процессов и перекисного окисления липидов, а также развитием ацидоза, что наряду с нарушением в работе ионных насосов и ферментативных систем приводит к еще большему дефициту энергетического субстрата [8; 16].

Ишемия и каскад связанных с ней патологических реакций определяют модуляцию энергетического метаболизма как патогенетически целесообразную мишень в лечении различных видов сердечно-сосудистой патологии, прежде всего ИБС, хронической сердечной недостаточности и гипертонической болезни (ГБ) на этапе развития гипертрофии миокарда [1; 17; 24; 25].

Целью исследования было изучение влияния триметазида на суточную динамику артериального давления (АД), функциональное состояние сосудистого эндотелия, упруго-вязкие свойства артерий, вегетативную регуляцию сердечного ритма во взаимосвязи с антиангинальным и антиишемическим действием у больных пожилого возраста с ИБС в сочетании с ГБ.

### **Исследуемые и методы**

Объектом исследования были 60 больных гипертонической болезнью (ГБ) I—III стадий с ИБС, стабильной стенокардией напряжения II—III функционального класса (ФК), верифицированными в соответствии с национальными и Европейскими рекомендациями [14; 19].

Критерии включения в исследование: подписание пациентом информированного письменного согласия на участие в исследовании; прием стандартной терапии не менее 3-х месяцев до исследования; наличие не менее 4-х ангиальных приступов в неделю; целевые значения АД при офисном измерении — для систолического АД (САД) меньше 140 мм рт. ст., для диастолического АД (ДАД) меньше 90 мм рт. ст.; позитивный тест с физической нагрузкой на велоэргометре (ВЭМ).

Стандартная терапия, включала ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, бета- адреноблокаторы и/или блокаторы кальциевых каналов, статины, антиагреганты в индивидуально подобранных дозах, нитроглицерин для купирования приступа стенокардии.

Испытуемые были распределены на 2 группы по 30 пациентов, сопоставимые по основным параметрам и принимаемой терапии.

I группа (контрольная) продолжила прием стандартной терапии, II группе (основной) дополнительно назначался триметазидин — 20 мг 3 раза в день в течение 3-х месяцев. Клиническая характеристика групп представлена в табл. 1.

**Таблица 1.**

**Клиническая характеристика обследованных больных**

Показатели		Группы обследованных пациентов	
		контроль (n=30)	триметазидин (n=30)
Возраст, лет		66,5±1,0	66,7±0,6
Пол	Мужчин	17 (56%)	16 (53%)
	Женщин	13(44%)	14(47%)
Офисное САД, мм рт. ст.		132,0 ±1,2	134,5±1,0
Офисное ДАД, мм рт. ст.		80,5 ±0,9	82,3±0,7
Длительность ГБ, годы		11,1± 1,0	10,3± 0,9
Длительность ИБС, годы		4,6± 0.7	3,6± 0.4
Сахарный диабет в анамнезе, чел (%)		4 (13%)	5(16%)
Стенокардия, чел (%)	II ф.к.	22 (73%)	20 (66,6%)
	III ф.к.	8 (27%)	10 (34,4%)
Инфаркт миокарда в анамнезе, чел (%)		10 (33%)	9(30%)
Стентирование коронарных артерий, чел (%)		2 (6%)	2(6%)
Аортокоронарное шунтирование, чел (%)		0	1(3%)
Количество приступов стенокардии, в неделю		4,8±0,2	4,9±0,2
Количество принимаемого нитроглицерина, в неделю		4,0±0,1	4,0±0,1

Динамика количества приступов стенокардии и таблеток нитроглицерина в неделю оценивалась на основании дневников пациентов.

ВЭМ с начальной мощностью 25 Вт проводился в режиме трехминутно ступенчато возрастающей непрерывной нагрузки на аппарате Megacart с велоэргометром EM 940 (“Siemens”, Германия). Анализировались: длительность теста (Т), достигнутая пороговая мощность (ПМ), объем

выполненной работы (ОВР), время появления болевого синдрома и ишемических изменений на ЭКГ, длительность восстановительного периода.

Холтеровское мониторирование (ХМ) ЭКГ и АД проводили синхронно на аппарате «Кардиотехника-2000» (Санкт-Петербург) с автоматическим анализом показателей АД и вариабельности сердечного ритма (ВСР).

Регистрация АД проводилась осциллометрическим методом с интервалами 15 минут в дневное время (с 06:00 до 22:00) и 30 минут в ночные часы. Анализировали среднесуточное АД (АД<sub>24</sub>), дневное (АД<sub>д</sub>), ночное (АД<sub>н</sub>), скорость утреннего подъема (СУП), степень ночного снижения (СНС) и структуру суточного ритма (Dippers, Non-dippers, Night-peakers and Over-dippers типы реакции) [3].

Оценивали спектральные показатели ВСР: общую мощность спектра (TP) мощность высокочастотных колебания (HF), мощность низкочастотных колебания (LF) мощность очень низкочастотных колебания (VLF) нормализованные значения показателей LF (LF<sub>n</sub>) и HF (HF<sub>n</sub>) и величину симпато-вагального индекса (LF/HF) за сутки, в дневной и ночной период [21].

Для изучения состояния упруго-вязких характеристик артерий определяли скорость распространения пульсовой волны (СПВ) по сосудам эластического (СПВ<sub>э</sub>) и мышечного (СПВ<sub>м</sub>) типов сфигмографическим методом [6].

Функциональное состояние эндотелия оценивали по степени эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) ультразвуковым методом на основании реакции плечевой артерии на реактивную гиперемии по методике D.S. Celermajer [12].

Концентрацию нитритов (NO<sub>2</sub> и NO<sub>3</sub>) в крови определяли спектрофотометрическим методом. Признаком эндотелиальной дисфункции считали снижения суммарного уровня NO<sub>3</sub> и NO<sub>2</sub> менее 10 мкМоль/л [27].

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ Statistica 6.0 for Windows. Для сравнения групп по количественным показателям использовали критерий Стьюдента для независимых выборок, критерий Манна-Уитни или двухфакторный дисперсионный и ковариационный

анализ. Для категориальных показателей — критерий хи-квадрат Пирсона. Уровень значимости считали равным 0,05.

### **Результаты и обсуждение**

Результаты исследования подтверждают многочисленные данные о повышении эффективности терапии с включением триметазида у пациентов ИБС, о чем свидетельствует снижение числа эпизодов стенокардии и принятого нитроглицерина, являющихся важными характеристиками антиангинального эффекта терапии. Анализ индивидуальных реакций показал, что большинство пациентов контрольной группы не отреагировали дальнейшим снижением количества приступов стенокардии и принятого нитроглицерина (80 % и 83 % соответственно). Лучшие результаты демонстрировала группа триметазида, где только 16,7 % больных не отвечали уменьшением числа ангинозных приступов и 10 % продолжали принимать нитроглицерин в первоначальной дозе. Количество ангинозных эпизодов за неделю достоверно уменьшилось на  $44,2 \pm 3,9$  % (с  $4,90 \pm 0,16$  до  $2,77 \pm 0,18$ ,  $P < 0,01$ ), количество принятых таблеток нитроглицерина — на  $54,5 \pm 5,5$  % (с  $4,0 \pm 0,1$  до  $1,7 \pm 0,2$ ,  $P < 0,01$ ), что было достоверно выше при сравнении с группой контроля, где динамика этих показателей составила  $9,0 \pm 2,4$  % (с  $4,83 \pm 0,16$  до  $4,37 \pm 0,17$ ,  $P < 0,05$ ) и  $27,0 \pm 2,4$  % (с  $3,97 \pm 0,13$  до  $2,87 \pm 0,16$ ,  $P < 0,05$ ) соответственно.

Полученные данные свидетельствуют и о существенном увеличении толерантности к физической нагрузке в основной группе (табл. 2).

Таблица 2.

**Динамика показателей теста с физической нагрузкой под влиянием  
терапии триметазидином (M±m)**

Показатели	Контроль (n=30)		Триметазидин (n=30)	
	Лечение			
	до	после	до	после
Продолжительность нагрузочного теста, с	639,0 ± 22,5	660,8 ±22,9*	603,3 ± 24,1	687,8 ±24,1**#
Время до появления ишемической депрессии сегмента ST, с	475,6 ±26,0	481 ± 27,0*	467,6 ±23,0	542,6 ± 25,0**#
Время до ангинозного приступа, с	617,8 ± 21,7	634,0 ± 21,6*	573,3 ± 23,1	662,2 ± 24,0**#
Мощность пороговой нагрузки, Вт	88,7 ±3,1	91,9 ±3,2*	83,8 ±3,2	96,1 ±3,3**#
Время восстановления ЭКГ, с	299,0 ±15,6	298,3 ±15,7	246,3 ±24,0	193,3 ±19,8**#
Объем выполненной работы, Кгм/мин	3772 ± 237	3985 ±24*	3416 ± 247	4286 ±267**#

*Примечание: где и далее \* —  $p < 0,01$ , \*\* —  $p < 0,001$  — достоверности при сравнении внутригрупповых различий до и после лечения # —  $p < 0,05$  достоверности сдвига до и после лечения между группами*

У пациентов контрольной группы отмечался достоверный рост пороговой мощности нагрузки и объема выполненной работы на  $3,6 \pm 0,1$  % и  $6,2 \pm 1,9$  %. В группе триметазида повышение толерантности к физической нагрузке было более выраженным: продолжительность нагрузочного теста увеличилась на  $14,9 \pm 2,1$  % ( $p < 0,01$ ), мощность пороговой нагрузки — на  $15,6 \pm 2,1$  % ( $P < 0,01$ ), объем выполненной работы — на  $28,5 \pm 4,2$  % ( $P < 0,01$ ), что было статистически значимым при сравнении с группой контроля ( $f = 30,1$ ,  $P < 0,001$ ). В сравнении с контролем регистрировалось более существенное укорочение времени до появления болевого ангинозного приступа, развития ишемических изменений на ЭКГ (на  $17,5 \pm 3,4$  %,  $P < 0,01$  и  $16,4 \pm 2,5$  %,  $P < 0,01$  соответственно) и периода реституции на 22 % ( $53 \pm 10,5$  с,  $P = 0,00002$ ).

Значимая антиишемическая активность триметазидином у больных ИБС — хорошо известный факт, имеющий достаточную доказательную базу. Использование триметазида в составе комплексной гемодинамической

терапии оказалось эффективным у пожилых пациентов с ИБС, а также в условиях коморбидности [13; 14; 15].

Наряду с антиангинальным и антиишемическим эффектом триметазидин оказывал отчетливое положительное влияние на циркадный ритм АД. В обеих группах, несмотря на достижение целевых уровней АД до включения в исследование, нормальный тип циркадного ритма АД (dipper) регистрировался меньше, чем у половины обследованных больных. А отсутствие ночного снижения (Night peaker) для САД — у 20 % пациентов в группе триметазида и 17 % больных в группе сравнения, для ДАД — у 23 % и 13 % соответственно.

Улучшение структуры суточного ритма в группе триметазида обусловлено более выраженным в сравнении с контролем уменьшением ночных значений САД (на  $9,8 \pm 2,5$  мм рт. ст.,  $P=0,0005$ ) и ДАД (на  $4,9 \pm 1,8$  мм рт. ст.,  $P=0,001$ ) при отсутствии достоверной динамики АД в период бодрствования. Это сопровождалось увеличением степени ночного снижения как САД (на  $7,2 \pm 2,0$  %,  $p < 0,01$ ), так и ДАД (на  $8,6 \pm 2,2$  %,  $P < 0,01$ ) и уменьшением утренних пиков АД — снижалась скорость утреннего подъема АД (табл. 3).

**Таблица 3.**

**Динамика показателей холтеровского мониторирования АД у пациентов с ИБС и гипертонической болезнью в пожилом возрасте**

Показатели	Контроль (n=30)		Триметазидин (n=30)	
	Лечение			
	до	после	до	после
САД <sub>24</sub> , мм рт. ст.	123,7 $\pm$ 2,1	123,1 $\pm$ 2,0	123,4 $\pm$ 1,8	117,8 $\pm$ 1,6*#
ДАД <sub>24</sub> , мм рт. ст.	72,3 $\pm$ 1,8	68,6 $\pm$ 2,9*	74,4 $\pm$ 1,5	69,8 $\pm$ 1,3*#
САДд, мм рт. ст.	127,5 $\pm$ 2,7	128,3 $\pm$ 2,6	125,1 $\pm$ 1,9	124,0 $\pm$ 1,9
ДАДд, мм рт. ст.	73,9 $\pm$ 1,9	74,5 $\pm$ 1,9	72,5 $\pm$ 1,2	73,7 $\pm$ 1,2
САДд мм рт. ст.	114,9 $\pm$ 2,1	114,0 $\pm$ 2,1	117,5 $\pm$ 1,6	107,5 $\pm$ 2,0**#
ДАДд мм рт. ст.	66,5 $\pm$ 1,6	64,6 $\pm$ 1,6*	68,0 $\pm$ 1,2	63,1 $\pm$ 1,5*#
СНС САД, %	9,2 $\pm$ 1,8	10,7 $\pm$ 1,6*	5,8 $\pm$ 1,7	13,0 $\pm$ 1,5**#
СНС ДАД, %	9,2 $\pm$ 2,4	12,5 $\pm$ 2,4*	5,9 $\pm$ 1,5	12,2 $\pm$ 1,8*#
СУП САД, мм рт. ст. /ч.	12,8 $\pm$ 1,0	10,6 $\pm$ 0,9	13,7 $\pm$ 1,4	11,7 $\pm$ 1,3*#
СУП ДАД мм рт. ст./ч.	2,6 $\pm$ 0,3	2,5 $\pm$ 0,2	6,9 $\pm$ 0,9	5,1 $\pm$ 0,7*#

Оба вида лечения сопровождались улучшением циркадного ритма АД. После лечения существенные различия между группами выявлены в отношении уменьшения числа Night peakers как по САД ( $\chi^2=38$ ,  $p < 0,001$ ), так и по ДАД

( $\chi^2=34$ ,  $p_{1-2} < 0,001$ ): в группе триметазида не было зарегистрировано больных с отсутствием ночного снижения АД, тогда как в группе контроля Night peaker тип сохранялся у 13 % больных по САД и у 7 % по ДАД.

Важно отметить, что при анализе суточной структуры АД в группе триметазида отмечалось достоверное увеличение числа Over-dipper, с избыточной, более 20 % степенью ночного снижения САД, что было статистически значимо при сравнении с контролем ( $\chi^2=12,5$ ,  $p_{1-2}= 0,0004$ ). Это тем не менее не сопровождалось ухудшением течения сопутствующей ИБС. У этих пациентов не было зарегистрировано возрастания количества приступов стенокардии и потребляемого нитроглицерина. При проведении холтеровского мониторирования ЭКГ не наблюдалось увеличения ни продолжительности, ни длительности ишемических эпизодов в ночной период. Снижение ночного АД является самостоятельной мишенью в лечении пациентов с гипертонической болезнью, поскольку этот показатель в настоящее время рассматривается как значимый фактор риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов [22].

Улучшение циркадной динамики АД под влиянием триметазида в нашем исследовании тесно связано с улучшением вегетативной регуляции сердечного ритма и функционального состояния сосудистого эндотелия.

В группе триметазида отмечался достоверный в сравнении с контролем рост общей variability сердечного ритма (BCP), в основном за счет увеличения мощности колебаний в ночной период. Количественно более выраженное увеличение мощности высокочастотных колебаний (на 12 %,  $p=0,02$ ) и снижение симпато-вагального соотношения (на 14 %,  $p= 0,0005$ ), сопровождалось перераспределением вегетативного баланса в сторону увеличения парасимпатических влияний и ограничения симпатических в ночной период (табл. 4).

Таблица 4.

**Изменение спектральных показателей ВСР под влиянием терапии  
триметазидином**

Показатели	Контроль (n=30)		Триметазидин(n=30)	
	Лечение			
	до	после	до	после
TP <sub>24</sub> ,мс <sup>2</sup>	2372±47	2451±51	2428±75	2647±42*#
VLF <sub>24</sub> ,мс <sup>2</sup>	1339±41	1374±48	1445±59	1560±39*#
LF <sub>24</sub> ,мс <sup>2</sup>	734± 18	755 ± 23	708±26	744±18*#
HF <sub>24</sub> ,мс <sup>2</sup>	300±23	322±14*	276±17	344±16 ***#
LF <sub>24</sub> /HF <sub>24</sub>	2,74±0,15	2,50±0,13	2,77±0,21	2,33±0,14*#
nLF <sub>24</sub> ,%	71,8 ±1,3	70,3± 1,0	72,0 ±1,5	68,6± 1,1*#
nHF <sub>24</sub> ,%	28,2±1,3	29,7±1,0	28,0±1,5	31,4±1,1***#
TP <sub>д</sub> ,мс <sup>2</sup>	2133±65	2199±72	2148±112	2327±62*#
VLF <sub>д</sub> ,мс <sup>2</sup>	1219±53	1250±66*	1272±90	1385±51***#
LF <sub>д</sub> ,мс <sup>2</sup>	668±22	680±19	635±29	673±29
HF <sub>д</sub> ,мс <sup>2</sup>	246±20	270±25	241±23	269±15
LF <sub>д</sub> /HF <sub>д</sub>	3,10±0,28	2,94±0,31	2,98±0,35	2,75±0,20
LF <sub>д</sub> ,%	73,9±1,4	72,6±2,0	72,6±2,3	71,1±1,5
nHF <sub>д</sub> ,%	26,1±1,4	27,4±2,0	27,4±2,3	28,9±1,5
nTP <sub>н</sub> ,мс <sup>2</sup>	2612±55	2703±71	2709±109	2968±61***#
VLF <sub>н</sub> ,мс <sup>2</sup>	1458±53	1498±70	1617±88	1735±53***#
LF <sub>н</sub> ,мс <sup>2</sup>	800±29	829±2	781±49	815±22*
HF <sub>н</sub> ,мс <sup>2</sup>	354±37	376±16 *	310±24	418±27***#
LF <sub>н</sub> /HF <sub>н</sub>	2,66±0,27	2,32±0,12 *	2,68±0,46	2,16±0,23***#
nLF <sub>н</sub> ,%	70,7±2,0	68,8±1,1	70,8±2,0	66,7±1,7***#
nHF <sub>н</sub> ,%	29,3±2,0	31,2±1,1	29,2±2,0	33,3±1,7***#

*Примечание: где 24 — суточные, д — дневные, н — ночные показатели ВСР*

О взаимосвязи между циркадной динамикой АД и улучшением вегетативной регуляции свидетельствуют и результаты проведенного корреляционного анализа. Выявлена прямая зависимость между динамикой снижения САД в ночной период и величиной нормализованного значения низкочастотной составляющей сердечного ритма (LF), отражающей уровень симпатической активности ( $r= 0,48$ ,  $P= 0,007$ ).

Улучшение вегетативной регуляции сердечной деятельности, по мнению ряда исследователей, связано с улучшением энергообеспечения сердечной мышцы и уменьшением энергетического дефицита [2; 9; 20].

При исследовании функционального состояния сосудистого эндотелия установлено увеличение прироста диаметра артерий в ответ на пробу

с реактивной гиперемией и рост эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) в обеих группах. Однако если в группе триметазидина ЭЗВД увеличилась на  $3,74 \pm 1,1$  % (с  $12,74 \pm 0,99$  % до  $16,48 \pm 0,95$  %,  $P=0,001$ ), то в контрольной группе прирост показателя был значимо меньше — на  $1,43 \pm 1,4$  % (с  $11,9 \pm 1,1$  % до  $13,3 \pm 1,0$  % ,  $P= 0,12$ ). Различия между группами были статистически значимы ( $f= 4,3$ ,  $P = 0,043$ ).

Проведенный корреляционный анализ показал наличие обратной зависимости между динамикой ЭЗВД и уровнем САД и ДАД в ночной период после лечения ( $r= -0,39$ ,  $P < 0,01$  и  $r= -0,37$ ,  $P < 0,01$  соответственно).

Под влиянием лечения также повышается и уровень стабильных метаболитов NO (табл. 5).

**Таблица 5.**

**Динамика уровня стабильных метаболитов оксида азота под влиянием терапии триметазидином ( $M \pm m$ )**

Показатели	Контроль (n=30)		Триметазидин (n=30)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
NO <sub>2</sub> , мкМоль/л	$3,84 \pm 0,1$	$5,29 \pm 0,3$	$3,86 \pm 0,17$	$5,58 \pm 0,28$
NO <sub>3</sub> , мкМоль/л	$7,31 \pm 0,3$	$5,58 \pm 0,19$	$6,71 \pm 0,34$	$6,57 \pm 0,29$
NO <sub>2</sub> +NO <sub>3</sub> , мкМоль/л	$11,16 \pm 0,32$	$10,87 \pm 0,30$	$10,57 \pm 0,40$	$12,17 \pm 0,46^{* \#}$

В совокупной выборке частота выявления сниженного уровня свободных метаболитов NO составляла 31 % (36 % в группе триметазидина и 23 % в контрольной группе). Под влиянием лечения отмечен рост концентрации стабильных метаболитов NO (на  $1,6 \pm 0,6$  мкМоль/л,  $P=0,02$ ), тогда как в группе контроля этот прирост оказался незначимым (на  $0,29 \pm 0,46$  мкМоль/л,  $P=0,52$ ).

Изменение концентрации стабильных метаболитов NO у пациентов, получающих дополнительную метаболическую терапию триметазидином, тесно связано с улучшением сосудодвигательной функции эндотелия — отмечена прямая корреляционная зависимость между изменением уровня стабильных метаболитов NO и величиной ЭЗВД ( $r=0,40$ ,  $p=0,03$ ).

Реализация метода пошаговой регрессии позволила установить значение улучшения эндотелиальной функции (рост ЭЗВД и концентрации стабильных

метаболизма NO) как фактора повышения парасимпатических влияний под влиянием лечения триметазином ( $f=2,2$ ,  $P=0,02$ ).

В литературе имеется достаточно данных о влиянии триметазида на состояние сосудистого эндотелия при различных видах патологии: ИБС, артериальной гипертензии, хронической болезни почек, сахарном диабете [5; 10; 26]. В основе положительного влияния триметазида на функцию сосудистого эндотелия лежит уменьшение оксидативного стресса, который является одним из существенных механизмов улучшения биодоступности оксида азота [11; 18].

Под влиянием лечения триметазином отмечено улучшение параметров упруго-вязких характеристик артерий, в большей мере артерий мышечного типа (табл. 6).

**Таблица 6.**

**Изменение показателей упруго-вязких характеристик артерий мышечного и эластического типов под влиянием терапии триметазином**

Показатели	Контроль (n=30)		Триметазидин (n=30)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
СПВэ, м/с	8,2± 0,2	8,06±0,20	8,46± 0,21	7,90±0,35*#
СПВм, м/с	10,4±0,3	10,0±0,3*	10,12±0,21	8,24±0,14**#
СПВм/СПВэ	1,30±0,05	1,26±0,05	1,21±0,04	1,09±0,05*#
Еэ, дин/см <sup>2</sup>	11,11±0,30	10,89±0,30	11,43±0,29	10,67±0,47*#
Ем, дин/см <sup>2</sup>	9,32±0,30	8,96±0,30*	9,04±0,19	7,36±0,13**#

*Примечание: где Еэ и Ем — модуль упругости для артерий эластического и мышечного типов*

Рост концентрации стабильных метаболитов NO коррелировал со снижением скорости пульсовой волны по сосудам мышечного ( $r= -0,42$ ,  $p=0,02$  и эластического типа ( $r= -0,39$ ,  $p= 0,05$ ). Улучшение упруго-вязкого состояния артерий, наряду с уменьшением эндотелиальной дисфункции, в модели множественной пошаговой регрессии выступали основными факторами, ответственными за улучшение суточной динамики АД, снижение уровня АД в ночное время ( $f=8,3$ ,  $P=0,005$ ).

## **Выводы**

Терапия с включением триметазидина у больных ИБС и гипертонической болезнью наряду антиангинальным, антиишемическим эффектом, повышением толерантности к физической нагрузке оказывает отчетливое нормализующее влияние на суточную динамику АД.

Улучшение функции эндотелия, вегетативной регуляции сердечной деятельности, упруго-вязких характеристик артерий является важным фактором реализации влияния триметазидина на суточный профиль АД.

Полимодальность влияния триметазидина: антиангинальное и антиишемическое действие, влияние на циркадные ритмы АД и вегетативные ритмы наряду с улучшением функции сосудистого эндотелия, упруго-вязких характеристик артерий и вегетативной регуляцией определяет целесообразность его использования в лечении больных пожилого возраста при сочетании гипертонической болезни и ИБС.

## **Список литературы:**

1. Васюк Ю.А. Влияние терапии Предукталом МВ на течение ХСН у больных стабильной стенокардией напряжения, перенесших острый инфаркт миокарда. Результаты исследования ПРИМА / Ю.А. Васюк и др. // Сердеч. недостаточность. — 2009. — № 10 (1). — С. 34—36.
2. Ватутин Н.Т. Влияние триметазидина на вариабельность сердечного ритма и безболевою ишемию миокарда у больных сердечной недостаточностью ишемической этиологии / Н.Т. Ватутин, В.В. Адаричев, Т.Д. Бахтеева // Украинский медицинский альманах. — 2011. — Т. 14, № 4. — С. 29—31.
3. Дзяк Г.В. Суточное мониторирование артериального давления / Г.В. Дзяк, Т.В. Колесник, Ю.Н. Погорецкий. — Днепропетровск, 2005. — 200 с.
4. Доценко Н.Я., Доценко Я.Н., Герасиментко Л.В. Гипертрофия левого желудочка и атеросклероз / Н.Я. Доценко, Я.Н. Доценко, Л.В. Герасиментко и др. // Артериальная гипертензия. — 2011. — № 1(15). — С. 21—29.

5. Инжутова Т.П. Улучшение функции эндотелия цитопротектором триметазидин при эссенциальной гипертензии и ятрогенной артериальной гипертензии, вызванной сунитимибом / Т.П. Инжутова, Т.В. Быкова, Т.П. Новикова и др. // Вест Науки Сибири. — 2012. — № 3(4). — С. 291—305.
6. Инструментальные методы исследования сердечно-сосудистой системы : справочник / под ред. Т.С. Виноградовой. — М.: Медицина, 1986. — 416 с.
7. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Антигипертензивная терапия и ишемическая болезнь сердца: клиническое и практическое значение исследования CAMELOT: / Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская // Сердце. — 2005. — Т. 4, № 5. — С. 287—293.
8. Мойбенко А.А. Эндогенные механизмы кардиопротекции как основа патогенетической терапии заболеваний сердца / А.А. Мойбенко, В.Е. Досенко, А.Н. Пархоменко.— К.: Наукова Думка, 2008. — 520 с.
9. Стаценко М.Е. Миокардиальная цитопротекция при ишемической болезни сердца: что мы знаем об этом с позиции доказательной медицины / М.Е. Стаценко, С.В. Туркина, С.В. Фабрицкая // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. — 2011. — № 2. — С. 9—14.
10. Хлебодаров Ф.Е. Дисфункция сосудистого эндотелия и коррекция цитопротектарами у больных стабильной стенокардией напряжения и артериальной гипертензией / Ф.Е. Хлебодаров, П.Ю. Тюриков, В.П. Михин // Рос. Кард. журнал. — 2009. — № 6 (80). — С. 34—38.
11. Belardinelli R. Trimetazidine improves endothelial dysfunction in chronic heart failure: an antioxidant effect / R. Belardinelli et al // Eur Heart J. — 2007, May 01. — Vol. 28(9). — P. 1102—1108.
12. Celermajer D.S. Testing endothelial function using ultrasound / D.S. Celermajer // J. Cardiovasc Pharmacol. — 1998. — Vol. 32. — Suppl. 3. — P. 29—32.
13. Efficacy comparison of trimetazidin with therapeutic alternatives instable angine pectoris: A network Meta-Analysis / N. Danchin, M. Marzilli A. Parkhomenko, J.P. Pibeiro // Cardiology. — 2011. — Vol. 120. — P. 59—72.

14. European Guidelines on cardiovascular diseases prevention in clinical practice. The Task Force for the management of the European Society of Cardiology (ESC) and Other Societies on Cardiovascular diseases // *Eur. Heart J.* — 2012. — Vol. 38.— P. 1635—1701.
15. Evaluation of trimetazidine in angina pectoris by echocardiography and radionuclide angiography: a meta-analysis of randomized, controlled trials / B. Hu, W. Li, T. Xu et al // *Clin Cardiol.* — 2011. — Jun; 34(6). — P. 395—400.
16. Fang Y.H. Therapeutic inhibition of fatty acid oxidation in right ventricular hypertrophy: exploiting Randle's cycle / Y.H. Fang, L. Piao, Z. Hong et al // *J Mol Med (Berl).* — 2012. — Vol. 90(1). — P. 31—43.
17. Fragasso G., Perseghin G., De Cobelli F. et al. Effects of metabolic modulation by trimetazidine on left ventricular function and phosphocreatine / adenosine triphosphate ratio in patients with heart failure // *Eur. Heart. J.* — 2006. — Vol. 27. — P. 942—948.
18. Fukuda D / Relation between aortic stiffness and coronary flow reserve in patients with coronary artery disease / D. Fukuda, M. Yoshiyama, K. Shimada [et al.] // *Heart.* — 2006. — Vol. 92 (6). — P. 759—762.
19. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology (ESC) // *J. Hypertension.* — 2007. — Vol. 25.— P. 1105—1187.
20. Gunes Y. The effects of trimetazidine on heart rate variability in patients with heart failure / Y. Gunes et al.// *Arq. Bras. Cardiol.* — 2009. — Vol. 93(2). — P. 154—158.
21. 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. — Vol. 17. — P. 354—381.

22. Hermida R.C., Ayala D.E., Mojon F. et al. Blunted sleep- time relative blood pressure decline increases cardiovascular risk independent of blood pressure level- the “ normtensive non- dipper” paradox / R.C. Hermida, D.E. Ayala, F. Mojon et al. // *Chronobiol. Int.* — 2013. — Vol. 30 (1—2). — P. 87—98.
23. Jahangir A. Aging and cardioprotection / A. Jahangir, S. Sagar, A. Terzic // *J Appl Physiol.* — 2007. — V. 103. — P. 2120—2128.
24. Loiacono F. Metabolic therapy for heart failure / F. Loiacono et all // *Resenti Prog. Med.* —2014. — Vol. 105 (7—8). — C. 288—294.
25. Modulating fatty acid oxidation in heart failure / V. Lionetti, W.C. Stanley, F.A. Recchia // *Pharmacol Res.* — 2011. — Apr; 63(4). — P. 278—283.
26. Monti L.D., Setola E., Fragasso G. et al. Metabolic and endothelial effects of trimetazidine on forearm skeletal muscle in patients with type 2 diabetes and ischemic cardiomyopathy / L.D. Monti, E. Setola, Fragasso et al. // *Amer. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* — 2006. — Vol. 290. — P. 54—59.
27. Vogel R.A. Measurement of endothelial function by brachial artery flow-mediated vasodilatation / R.A. Vogel // *Am J Cardiol.* — 2001. — Vol. 88(2A). — P. 31E-34E.