

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК: 616.12-009.72:616.12-008.331.4:615.225.2

**Н.В. Реброва, Е.М. Идрисова, А.А. Шишкина,
Т.В. Гузеева, И.В. Демешева, Е.В. Воробьева,
М.Ш. Хамедова, Р.С. Карпов**

E-mail: idris85@mail.ru

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ ТЕРАПИИ ТРИМЕТАЗИДИНОМ, ИЗОСОРБИДА ДИНИТРАТОМ РЕТАРД И ИХ КОМБИНАЦИЕЙ У БОЛЬНЫХ СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПОТОНИЕЙ

ГОУ ВПО Сибирский государственный
медицинский университет Росздрава, г. Томск

ВВЕДЕНИЕ

В прошедшем году исполнилось 110 лет со дня рождения крупного ученого – академика АМН СССР, выдающегося представителя отечественной медицины Д.Д. Яблокова, одного из основоположников сибирской школы терапевтов. Круг научных интересов Д.Д. Яблокова был очень широк: гематология, пульмонология, краевая патология, лекарственные растения Сибири, курортология, военная травма, история медицины. В последние годы жизни Д.Д. Яблоков особое внимание уделял вопросам частной терапии внутренних болезней. Сотрудники кафедры факультетской терапии продолжают дело своего Учителя. Одним из научных направлений кафедры является рациональная фармакотерапия стабильной стенокардии у больных с хронической артериальной гипотонией.

Одной из целей терапии стабильной стенокардии является полное или почти полное устранение ангинозных приступов и возвращение нормальной активности пациентов. В связи с отсутствием достаточного эффекта монотерапии у многих больных часто приходится решать вопрос о комбинированном применении антиангинальных средств. Поскольку даже монотерапия ухудшает качество жизни больных со стабильной стенокардией в сочетании с артериальной гипотонией [1, 2], назначение комбинации антианги-

нальных препаратов еще больше увеличивает риск ухудшения течения коронарной и цереброваскулярной недостаточности на фоне чрезмерного гипотензивного эффекта. Наибольший интерес для лечения больных данной категории представляет триметазидин, антиангинальное действие которого не связано с влиянием на гемодинамику. Многочисленные исследования показали, что комбинация триметазидина с классическими антиангинальными препаратами более эффективна, чем назначение 2 препаратов гемодинамического действия [3-5]. Однако в эти исследования не были включены больные с артериальной гипотонией. Цель настоящего исследования – сравнить антиангинальную эффективность и переносимость терапии триметазидином, изосорбида динитратом ретард и их комбинаций у больных со стенокардией в сочетании с хронической артериальной гипотонией.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 79 мужчин (средний возраст – $52,5 \pm 4,7$ года) со стабильной стенокардией напряжения II-III функциональных классов: 1-я группа – 52 больных с артериальной гипотонией, 2-я группа – 37 больных с нормальным АД. Критерии артериальной гипотонии: при «офисном» измерении АД – 105/65 мм рт.ст. и ниже для лиц моложе 50 лет, АД равное $(50 + \text{возраст}) / 65$ мм рт.ст. и ниже – для лиц 50 лет и старше [6]; при суточном мониторингировании АД (СМАД) – наличие не менее 5 эпизодов снижения АД днем менее 108/65 мм рт.ст., ночью – 90/48 мм рт.ст. [7]. «Офисное» АД в 1-й и 2-й группах составило: систолическое (САД) – $101,7 \pm 5,7$ и $124,5 \pm 7,0$ мм рт.ст. ($p < 0,001$), диастолическое (ДАД) – $66,0 \pm 7,3$ и $77,7 \pm 6,6$ мм рт.ст. ($p < 0,001$).

Обязательным условием включения больных в исследование было появление на пике велоэргометрии (ВЭМ) воспроизводимого ангинозного приступа и/или депрессии сегмента ST горизонтального или косонисходящего типа глубиной 1 мм и более на расстоянии 0,08 с от точки j. Инфаркт миокарда в прошлом перенесли 39 (49%) больных. Критериями исключения из исследования были: противопоказания к серии ВЭМ; фракция выброса левого желудочка менее 50%; сопутствующие заболевания, требующие приема лекарств.

За 10 дней до проведения острых лекарственных проб отменялись все препараты, кроме нитроглицерина для купирования приступов стенокардии. Триметазидин модифицированного высвобождения («Предуктал МВ», Сервье, Франция) назначался в фиксированной дозировке по 35 мг 2 раза в сутки. Дозы комбинированной терапии и изосорбида динитрата пролонгированного действия («Кардикет ретард», Шварц Фарма АГ, Германия) – 10-20-30-40-60 мг – подбирались индивидуально методом парных ВЭМ [8]. Критерием эффекта дозы был прирост времени пороговой нагрузки (Tst) или общей

продолжительности ВЭМ до приступа стенокардии средней интенсивности не менее 120 с.

Длительное рандомизированное контролируемое исследование одиночным слепым перекрестным методом с курсами терапии по 12 недель проведено у 30 больных 1-й группы и 30 пациентов 2-й группы. Переходу на новый препарат предшествовал период отмены до восстановления исходных показателей толерантности к физической нагрузке. Контрольные точки исследования: исходно, на максимуме действия препаратов и через 2, 4, 8, 12 недель терапии. СМАД осуществляли до и через 12 недель терапии в амбулаторных условиях с помощью системы "Space Labs Medical" 90207 (США) с регистрацией показателей АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) в дневное время (с 7 до 23 ч) каждые 15 мин в ночное время (с 23 до 7 ч) – каждые 30 мин. Анализировали средние и минимальные значения САД и ДАД, среднего гемодинамического АД, вариабельность АД за 24 ч день и ночь, ЧСС, степень ночного снижения АД. "Гипотоническая нагрузка" оценивалась по индексу времени (ИВГ) и индексу площади (ИПГ) гипотонии. ИВГ определялся как процент измерений, при которых значения АД были ниже 98/58 мм рт. ст. за сутки, 108/68 мм рт. ст. – в дневные часы и 87/50 мм рт. ст. – в ночные часы [9]. ИПГ рассчитывался за сутки, день и ночь как площадь под кривой, ограниченной снизу графиком зависимости уровня АД от времени у конкретного пациента, сверху – линией пороговых значений АД, аналогичных таковым при определении ИВГ.

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью пакета прикладных программ Statistica 5.0 for Windows. Полученные данные в случае нормального распределения представлены в виде средних величин и их стандартных отклонений – $M \pm SD$. Статистическая значимость межгрупповых различий количественных признаков оценивалась с помощью t-критерия Стьюдента, качественных показателей – с помощью критерия χ^2 , порядковых – с помощью критерия Манна-Уитни. Для оценки взаимодействия препаратов использовался дисперсионный анализ. При проведении сравнений зависимых выборок применялся непараметрический аналог дисперсионного анализа для повторных наблюдений – Q-критерий Фридмана. Антагонистическим считалось взаимодействие препаратов, при котором эффект комбинации был слабее максимального из эффектов отдельных препаратов; аддитивным – случай, когда эффект комбинации не отличался от суммы эффектов отдельных препаратов, составляющих изучаемую комбинацию; синергическим – вид взаимодействия препаратов, при котором эффект комбинации был больше, чем сумма отдельных эффектов всех препаратов, входящих в комбинацию. При определении типа взаимодействия препаратов у конкретного больного использовался эмпирически найденный критерий, равный 45 с [10].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эффективность изосорбида динитрата и его комбинации с триметазидином в острой лекарственной пробе была высокой и сопоставимой в обеих группах: у 36/52 (69%) и 37/41 (90%) больных 1-й группы и у 32/37 (86%) и 30/32 (94%) – во 2-й группе, и значительно ($p < 0,001$) превышала эффективность триметазидина – у 2/30 (6%) и 0 больных соответственно. Средняя эффективная разовая доза изосорбида динитрата ретард в 1-й группе составила $13,3 \pm 5,9$ мг при монотерапии и $15,4 \pm 8,1$ мг в комбинации, во 2-й группе она была статистически значимо больше ($p < 0,01$): $22,9 \pm 8,6$ и $19,6 \pm 6,9$ мг соответственно.

При курсовом приеме в обеих группах установлено нарастание антиангинального эффекта триметазидина с уменьшением количества приступов стенокардии и увеличением продолжительности ВЭМ (табл. 1, 2). К концу курса развитие частичного антиангинального эффекта препарата наблюдалось у 12 (46%) больных 1-й группы и 12 (59%) больных 2-й группы, полного антиангинального эффекта – у 13 (54%) и 9 (41%) больных соответственно. По результатам ВЭМ триметазидин был эффективен ($\Delta T < 120$ с) через 4 недели у 14 (45%) больных 1-й группы и 12 (41%) больных 2-й группы, через 8 недель – у 18 (59%) и 16 (52%), через 12 недель – у 19 (69%) и 21 (71%) больного соответственно. При сопоставлении клинических данных с результатами ВЭМ через 2 недели терапии у 10 (33%) больных с гипотонией и 8 (29%) больных с нормальным АД выявлен ложноположительный эффект препарата, т.е. клинический эффект не сопровождался статистически значимым приростом длительности ВЭМ ($\Delta T < 120$ с). Триметазидин не оказывал значимого влияния на показатели гемодинамики в обеих группах и благоприятно влиял на циркадианные ритмы ДАД у больных с артериальной гипотонией. В 1-й группе выявлено статистически значимо больше «over-dippers» по ДАД – 40% против 10% больных во 2-й группе ($p < 0,01$), что соответствует данным литературы [11, 12]. Через 12 недель терапии в 1-й группе наблюдалось уменьшение количества «over-dippers» по ДАД с 40% до 0% ($p < 0,01$) и «dippers» с 45% до 40% ($p > 0,05$), увеличение количества «non-dippers» с 15% до 60% ($p < 0,05$).

При курсовом приеме изосорбида динитрата ретард наблюдалось ослабление антиангинального действия препарата (табл. 1, 2), вследствие чего обе группы утратили репрезентативность через 8 недель терапии. Развитие толерантности к изосорбида динитрату ретард наблюдалось у 22 (73%) больных 1-й группы и 23 (77%) больных 2-й группы: через 2 недели – у 2 (7%) и 5 (17%), через 4 недели – у 10 (33%) и 8 (27%), через 8 недель – у 10 (33%) и 9 (30%), через 12 недель – у 0 и 1 (3%) больного соответственно. Следует отметить, что у 12 (40%) больных 1-й группы и 7 (23%) больных 2-й группы с развившейся толерантностью к препарату сохранялся частичный антиан-

гинальный эффект, который был расценен нами как ложноположительный.

Эффективная комбинация триметазидина и изосорбида динитрата ретард была подобрана 37 (90%) больным ИБС с артериальной гипотонией и 30 (94%) больным с нормальным АД. Оптимальной для курсового приема комбинация была у 30 (73%) больных 1-й группы и 30 (94%) больных 2-й группы. Оптимальной считалась комбинация препаратов, которая была эффективной по данным ВЭМ тестов, хорошо переносимой и приемлемой для больного. При курсовом приеме комбинации препаратов в среднем по группам наблюдалось статистически значимое ($p<0,001$), стабильное в течение 12 недель уменьшение приступов стенокардии и увеличение толерантности к физической нагрузке (табл. 1, 2). При индивидуальном анализе у части больных было установлено ослабление антиангинального эффекта комбинированной терапии. Однако развитие толерантности к изосорбида динитрату ретард в комбинации по сравнению с монотерапией наблюдалось статистически значимо

реже: в 1-й группе – у 11 (37%) против 22 (73%; $p<0,05$) больных, во 2-й группе – у 6 (20%) против 23 (77%; $p<0,01$) больных соответственно. Время до развития толерантности к изосорбида динитрату при добавлении триметазидина увеличилось с $4,7\pm4,4$ до $6,9\pm5,6$ недель ($p=0,0026$) в 1-й группе и с $5,0\pm4,4$ до $7,5\pm4,4$ недель ($p=0,017$) во 2-й группе. Таким образом, через 12 недель курса комбинированная терапия была эффективна у 63% больных 1-й группы и 77% больных 2-й группы, монотерапия триметазидином – у 69% и 71%, монотерапия изосорбида динитратом – статистически значимо реже ($p<0,01$) – у 20% и 17% больных соответственно.

По результатам СМАД через 12 недель комбинированной терапии статистически значимого снижения АД у больных ИБС с артериальной гипотонией не выявлено (табл. 3), у больных с нормальным АД установлено статистически значимое снижение среднесуточного и среднедневного САД ($p<0,01$) и ДАД ($p<0,05$). Комбинация триметазидина с изосорбида динитратом ретард не влияла на минимальные уров-

Таблица 1

Динамика приступов стенокардии при курсовом лечении триметазидином, изосорбида динитратом и их комбинацией у больных со стабильной стенокардией в сочетании с артериальной гипотонией (1-я группа) и нормальным АД (2-я группа) (M±SD)

Препараты	Количество приступов стенокардии в неделю				
	Исходно	2 недели	4 недели	8 недель	12 недель
Триметазидин					
1-я группа	20,1±17,4	12,3±11,1*	9,6±7,9**	6,2±4,2**	5,8±4,1**
2-я группа	21,8±19,4	14,1±12,2*	11,4±9,2**	6,8±4,1**	6,1±5,9**
Изосорбида динитрат					
1-я группа	18,1±14,8	7,2±4,4**#	10,1±4,2*	14,5±9,4	-
2-я группа	21,4±16,8	13,4±11,5**	14,6±7,5*	17,4±11,3	-
Комбинация					
1-я группа	18,3±14,8	5,2±3,6***	3,6±4,5***	1,3±1,1***	1,7±3,1***
2-я группа	21,4±16,8	4,7±2,6***	3,1±2,0***	2,1±2,2***	2,3±3,0***

ПРИМЕЧАНИЕ: здесь и в таблице 2 * - $p<0,05$, ** - $p<0,01$, *** - $p<0,001$ – статистически значимые различия по сравнению с исходными показателями, # - $p<0,001$ – статистически значимые различия между 1-й и 2-й группами.

Таблица 2

Динамика продолжительности нагрузки при курсовом лечении триметазидином, изосорбида динитратом и их комбинацией у больных со стабильной стенокардией в сочетании с артериальной гипотонией (1-я группа) и нормальным АД (2-я группа) M±SD

Препараты	Количество приступов стенокардии в неделю					
	Исходно	Острая проба	2 недели	4 недели	8 недель	12 недель
Триметазидин						
1-я группа	304,5±86,2	336,0±80,1*	404,6±65,8***	428,0±79,2***	439,0±54,6***	414,6±60,2***
2-я группа	302,8±79,9	344,1±92,0*	392,6±74,5***	407,5±72,0***	404,7±84,5***	405,6±93,9***
Изосорбида динитрат						
1-я группа	308,8±60,2	448,2±65,9***	447,9±67,2***	431,0±73,9**	411,3±79,2	-
2-я группа	285,0±73,1	413,3±75,2***	398,8±77,1***	378,8±102,6**	386,3±78,2	-
Комбинация						
1-я группа	290,8±69,1	421,3±74,4***	424,4±85,5***#	435,0±72,7***	452,7±58,4***#	536,7±25,2***#
2-я группа	270,4±67,5	406,9±71,2***	397,5±73,0***	408,8±67,0***	379,1±84,6***	427,3±60,2***

Таблица 3

**Результаты суточного мониторингирования
артериального давления у больных ИБС
с артериальной гипотонией (1-я группа)
и нормальным АД (2-я группа) исходно и через 12 недель
терапии комбинацией триметазидина и изосорбида
динитрата ретард (M±SD)**

Показатели	1-я группа		2-я группа	
	Исходно	12 недель	Исходно	12 недель
САД				
сутки	109,7±7,0	114,3±5,6	126,8±7,3###	117,0±6,7**
день	113,6±8,6	117,1±6,7	128,7±8,2###	118,7±5,9**
ночь	100,7±6,9	99,2±4,9	118,5±9,3###	107,2±10,3
ДАД				
сутки	72,8±5,1	73,9±3,1	83,3±6,5###	75,3±1,3*
день	74,9±5,4	76,1±3,8	84,7±6,6##	76,8±1,2*
ночь	61,8±6,0	60,7±3,0	76,3±7,9###	66,2±2,8#
СрАД				
сутки	86,0±5,4	87,2±3,6	97,2±6,4###	88,9±2,8
день	88,5±6,1	89,8±4,5	98,8±6,6##	90,4±2,4
ночь	75,5±5,5	73,8±3,8	86,9±5,8###	80,7±4,7
САДмин				
сутки	84,3±6,1	87,0±6,7	96,2±11,5##	91,0±6,5
день	90,2±11,1	90,3±11,4	99,8±14,7	91,0±7,4
ночь	85,7±5,6	91,5±5,9	100,2±10,8###	96,0±10,6
ДАДмин				
сутки	47,9±5,7	48,5±7,4	56,2±8,7#	51,5±2,5
день	53,3±10,0	50,8±9,9	58,1±10,3	54,7±5,3
ночь	49,0±5,1	43,7±3,5	59,4±9,4###	50,5±3,0#

ПРИМЕЧАНИЕ: САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД, СрСАД, СрДАД – среднее САД и ДАД;

САДмин, ДАДмин – минимальное САД и ДАД;

* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$ – статистически значимые различия по сравнению с исходными показателями;

- $p < 0,05$; ## - $p < 0,01$; ### - $p < 0,001$ – статистически значимые различия между группами.

ни АД, продолжительность (ИБГ) и выраженность (ИПГ) артериальной гипотонии, вариабельность и величину и скорость утреннего подъема АД в обеих группах (табл. 3, 4), что можно считать благоприятным фактором у больных ИБС с артериальной гипотонией. Комбинированная терапия оказывала благоприятное влияние на циркадианные ритмы ДАД в 1-й группе: исчезновение больных с чрезмерной степенью снижения ДАД ночью («over-dippers») с 7 (35%) человек до 0 ($p=0,008$) и увеличение количества больных с нормальной степенью ночного снижения ДАД («dippers») с 9 (45%) до 18 (90%; $p=0,0043$) человек.

Методом непараметрического аналога дисперсионного анализа – Q-критерия Фридмана доказано преимущество в острой лекарственной пробе изосорбида динитрата ретард и комбинации препаратов перед триметазидином в 1-й группе (Friedman_Q: -3,37, $p=0,0039$ – для пары триметазидин и изосорбида динитрат ретард; -3,09, $p=0,0074$ – для пары триметазидин и комбинация) и во 2-й группе (Friedman_Q: -3,21, $p=0,0044$ – для пары триметазидин и изосорбида динитрат ретард; -3,44,

$p=0,0026$ – для пары для пары триметазидин и комбинация).

Анализ взаимодействия триметазидина и изосорбида динитрата в остром тесте при их совместном назначении был проведен у 19 пациентов 1-й группы и 22 пациентов 2-й группы. Для определения типа взаимодействия использовался эмпирически найденный критерий, равный 45 с [10]. При индивидуальном анализе взаимодействия препаратов синергизм наблюдался у 7 (37%) больных 1-й группы и 5 (23%) больных 2-й группы, аддитивность – у 10 (53%) и 17 (77%) больных соответственно, антагонизм – только у 2 (10%) больных 1-й группы.

К концу курса с помощью непараметрического аналога дисперсионного анализа Q-критерия Фридмана в 1-й группе доказано преимущество комбинированной терапии перед монотерапией триметазидином и изосорбида динитратом (Friedman_Q: -5,58, $p=0,021$ для пары триметазидин и комбинация; -5,50, $p=0,032$ для пары изосорбида динитрат ретард и комбинация). Во 2-й группе установлено преимущество курсового приема триметазидина и комбинации перед монотерапией изосорбида динитратом ретард (Friedman_Q: -4,48, $p=0,026$ для пары изосорбида динитрат ретард и триметазидин; -3,78, $p=0,0043$ для пары изосорбида динитрат ретард и комбинация). К концу курса терапии по сравнению с острым тестом количество

больных с синергизмом триметазидина и изосорбида динитрата ретард увеличилось с 37% до 69% ($p < 0,05$) в 1-й группе и с 23% до 68% ($p < 0,01$) во 2-й группе; с аддитивным эффектом уменьшилось с 53% до 26% ($p > 0,05$) в 1-й группе и с 77% до 27% ($p < 0,01$) во 2-й группе соответственно. Число больных с антагонизмом препаратов статистически значимо не изменилось.

При сравнении переносимости трех видов терапии в 1-й группе побочные эффекты возникали реже при монотерапии триметазидином – у 3% против 50% ($p < 0,001$) больных, получавших изосорбида динитрат ретард, и 39% ($p < 0,001$) больных на фоне комбинированной терапии. Церебральные расстройства (головная боль, головокружение, коллапс) отмечены только при приеме изосорбида динитрата ретард и комбинации – у 46% и 37% больных против 0 ($p < 0,001$) больных, получавших триметазидин. Частота отмены терапии вследствие развития побочных эффектов составила 19% и 20% против 0 ($p < 0,05$) больных соответственно. Во 2-й группе частота развития побочных эффектов монотерапии триметазидином, изосорбида

Таблица 4

Динамика показателей гипотонической нагрузки у больных ИБС с артериальной гипотонией (1-я группа) и нормальным АД (2-я группа) исходно и через 12 недель терапии комбинацией триметазидина и изосорбида динитрата ретард (M±SD)

Показатели	1-я группа		2-я группа	
	Исходно	12 недель	Исходно	12 недель
ИВГ-САД,%				
сутки	38,8±26,6	25,6±12,1	8,4±7,0##	9,0±6,7
день	43,1±29,5	27,3±14,2	10,1±8,5##	8,4±7,1
ночь	20,8±24,8	17,3±13,1	1,1±2,9###	1,7±1,2###
ИВГ-САД,%				
сутки	32,5±15,8	28,7±8,3	11,3±6,6##	14,1±3,8
день	29,4±17,7	25,0±10,9	12,2±7,4#	14,3±2,5
ночь	51,4±21,7	50,0±18,0	7,1±7,5###	2,9±3,4##
ИВГ-САД,%				
сутки	79,3±75,5	60,4±38,5	14,1±16,7#	16,3±16,8
день	73,8±67,9	57,3±39,3	13,9±16,6	14,7±15,1
ночь	5,5±9,7	3,1±2,2	0,2±0,5	1,5±1,7
ИВГ-САД,%				
сутки	52,0±41,1	47,5±34,6	13,2±8,9#	9,7±8,0
день	31,7±24,7	35,5±28,5	12,2±8,7	9,3±7,2
ночь	20,2±21,4	12,0±11,1	1,0±1,2#	0,3±0,7

ПРИМЕЧАНИЕ:

- $p < 0,05$; ## - $p < 0,01$; ### - $p < 0,001$ – статистически значимые различия между группами.

динитратом ретард и их комбинацией была равной 12%, 16% и 16% соответственно. Обращает внимание худшая переносимость монотерапии изосорбида динитратом ретард в 1-й группе – у 50% больных против 16% ($p=0,0014$) во 2-й группе.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В многочисленных исследованиях показана высокая эффективность и безопасность монотерапии стабильной стенокардии триметазидином и его комбинации с другими антиангинальными средствами [3-5, 13]. Нами впервые были получены данные о высокой эффективности и хорошей переносимости курсового приема триметазидина и его комбинации с изосорбида динитратом ретард у больных ИБС, протекающей на фоне хронической артериальной гипотонии. Через 12 недель курса триметазидин был эффективен у 69% больных 1-й группы и 71% - во 2-й группе. Следует подчеркнуть, что через 2 недели терапии у 33% больных 1-й группы и 29% больных 2-й группы наблюдался ложноположительный клинический эффект триметазидина. Статистически значимое антиангинальное действие препарата по результатам ВЭМ развивается только через 4-8 недель терапии. Следовательно, пациентам, принимающим триметазидин, в первые 2-4 недели приема следует ограничивать тяжелую физическую нагрузку и/или параллельно принимать другие антиангинальные средства. Триметазидин не оказывал влияния на гемо-

динамические показатели и улучшал суточный индекс АД в 1-й группе в виде исчезновения больных с чрезмерной степенью ночного снижения ДАД. Учитывая исходно низкие значения АД у больных со стенокардией в сочетании с гипотонией, чрезмерное снижение ДАД ночью может повышать риск развития внезапной смерти, инфаркта миокарда, инсульта [14]. Триметазидин при длительном приеме показал у больных ИБС в сочетании с артериальной гипотонией хорошую переносимость, превосходящую таковую при приеме изосорбида динитрата ретард и комбинации препаратов.

В наших предыдущих исследованиях установлена низкая эффективность и плохая переносимость курсового приема изосорбида динитрата ретард с частым развитием толерантности к его антиангинальному действию у больных со стабильной стенокардией в сочетании с артериальной гипотонией [1, 2]. По результатам настоящего исследования толерантность к изосорбида динитрату формировалась через 2-8 недель терапии более чем у 2/3 больных. Развитие побочных

эффектов препарата чаще в виде головной боли и головокружения наблюдалось у половины больных данной группы по сравнению с пациентами с нормальным АД. Добавление триметазидина к индивидуально подобранным дозам изосорбида динитрата ретард позволило увеличить эффективность антиангинальной терапии. Так, у 6 (38%) из 16 больных 1-й группы с отсутствием в остром тесте эффекта изосорбида динитрата ретард комбинация препаратов была эффективной. Одиннадцать (50%) из 22 больных с развитием толерантности к нитрату на 4-й-8-й неделях курса сохранили антиангинальное действие комбинации в течение 12 недель терапии. Переносимость терапии была неплохой. Комбинация триметазидина с изосорбида динитратом ретард была оптимальной для курсового приема, т.е. хорошо переносима и приемлема больным, у 73% больных с артериальной гипотонией. По результатам СМАД, комбинированная терапия не оказывала значимого влияния на АД и улучшала циркадианные ритмы ДАД у больных ИБС с артериальной гипотонией. Поскольку дополнительное снижение АД у больных с исходно низкими значениями этих показателей может увеличивать риск ишемических осложнений, отсутствие значимого гипотензивного действия комбинации препаратов является благоприятным.

При сравнении трех схем терапии с помощью непараметрического аналога дисперсионного анализа Q-критерия Фридмана у больных со стабильной стенокардией

на фоне артериальной гипотонии триметазидин в остром тесте уступал по эффективности изосорбида динитрату ретард и комбинации препаратов. При курсовом приеме доказано преимущество комбинированной терапии перед монотерапией триметазидином и изосорбида динитратом ретард. При совместном назначении преобладал аддитивный тип взаимодействия препаратов у 90% больных 1-й группы и 77% больных 2-й группы.

ВЫВОДЫ

1. Антиангинальное действие триметазидина модифицированного высвобождения развивается через 4-12 недель приема у 69% больных со стенокардией в сочетании с артериальной гипотонией. Переносимость монотерапии триметазидином значительно превышает таковую при приеме изосорбида динитрата ретард и их комбинации.

2. Терапия комбинацией триметазидина с изосорбида динитратом ретард обеспечивает высокий антиангинальный эффект в течение 12 недель курса, не оказывает отрицательного влияния на показатели гемодинамики и устраняет характерное для больных со стенокардией в сочетании с артериальной гипотонией чрезмерное снижение ДАД в ночное время.

3. Добавление триметазидина к индивидуально подобранной дозе изосорбида динитрата ретард позволяет увеличить продолжительность эффективной антиангинальной терапии у больных с толерантностью к нитрату.

4. У 69% больных со стенокардией в сочетании с артериальной гипотонией установлен синергизм антиангинального действия препаратов при курсовом приеме комбинированной терапии в сравнении с эффектом монотерапии триметазидином и изосорбида динитратом ретард.

ЛИТЕРАТУРА

- Идрисова Е.М., Боровкова Н.В., Степачева Т.А., Чернов В.И., Карпов Р.С. Сравнение эффективности терапии атенололом и изосорбида динитратом у больных со стенокардией напряжения в сочетании с артериальной гипотонией // Клин. мед. – 2001. – № 1. – С. 37-41.
- Боровкова Н.В. Особенности антиангинальной терапии у больных со стабильной стенокардией в сочетании с артериальной гипотонией // Сибирский медицинский журнал. – 2001. – № 1. – С. 67-79.
- Manchanda S.C., Krishnasawami S. Combination treatment of trimetazidine and diltiazem in stable angina pectoris // Heart. – 1997. – Vol. 78. – P. 353-357.
- Levy S. and the Group of South of France Investigators. Combination therapy of trimetazidine with diltiazem in patients with coronary artery disease // Am. J. Cardiol. – 1995. – Vol. 76, № 6. – P. 12B-16B.
- Michaelides A.P., Spiropoulos K., Dimopoulos R. et al. Antianginal efficacy of the combination of the trimetazidine-propranolol compared with isosorbide dinitrate-propranolol in patients with stable angina // Clin. Drug Invest. – 1997. – Vol. 13. – P. 8-14.
- Гембицкий Е.В. Артериальная гипотензия // Клин. мед. – 1997. – № 1. – С. 56-60.
- Staessen J., Fagart R., Lijnen P. et al. Reference values for ambulatory blood pressure: a meta-analysis // J. Hypertens. – 1990. – Vol. 8, suppl. 6. – P. S67-S69.

- Профилактическая фармакология в кардиологии / Под ред. В.И. Метелицы, Р.Г. Оганова. – М.: Медицина, 1988. – 384 с.
- O'Brien E., Murhy J., Tyndall A. et al. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure in men and women aged 17 to 80 years: The Allied Irish Bank Study // J. Hypertens. – 1991. – Vol. 9. – P. 355-360.
- Кукушкин С.К., Выгодин В.А., Кокурина Е.В., Метелица В.И., Бочкарева Е.В. Методические подходы к оценке взаимодействия антиангинальных препаратов при комбинированном применении у больных со стенокардией напряжения // Кардиология. – 1993. – № 5. – С. 18-21.
- Хирманов В.Н. Профиль артериального давления у пациентов с артериальной гипер- и гипотонией и влияние на него физиологических нагрузок // Кардиология. – 2002. – № 7. – С. 44-46.
- Идрисова Е.М., Бощенко А.А., Боровкова Н.В., Шишкина А.А., Воробьева Е.В., Карпов Р.С. Результаты суточного мониторирования артериального давления у больных ИБС со стабильной стенокардией в сочетании с артериальной гипотонией // Кардиология СНГ. – 2004. – № 2. – С. 40-44 (рус.), 45-49 (англ.).
- Cross H.R. Trimetazidine for stable angina pectoris // Expert. Opin. Pharmacother. – 2001. – Vol. 2, № 5. – P. 857-875.
- Kario K., Matsuo T., Kobayashi H. et al. Nocturnal fall of blood pressure and silent cerebrovascular damage in elderly hypertensive patients: advanced silent cerebrovascular damage in extreme dippers // Hypertension. – 1996. – Vol. 27. – P. 130-135.

EFFICACY AND SAFETY OF MONOTHERAPY WITH TRIMETAZIDINE AND ISOSORBIDE DINITRATE RETARD AND THEIR COMBINATION IN PATIENTS HAVING STABLE ANGINA PECTORIS COMBINED WITH ARTERIAL HYPOTENSION

N.V. Rebrova, Ye.M. Idrisova, A.A. Shishkina, T.V. Gouzeyeva, I.V. Demesheva, E.V. Vorobyeva, M. Sh. Khamedova, R.S. Karpov

SUMMARY

Antianginal efficacy and safety of trimetazidine (T), isosorbide dinitrate retard (IDR) and their combination (T+IDR) were studied in a randomized, single-blind study in 52 patients with combined stable angina pectoris and arterial hypotension (Hpts) and in 37 normotensive patients with angina of effort (Npts). Combined therapy efficacy was higher than antianginal activity of monotherapy of T or IDR in 12 weeks in Hpts. Side effects of drugs were observed: T – in 3% (p<0,05 vs to IDR and T+IDR) of Hpts, IDR – in 50% of Hpts, T+IDR – in 39% of Hpts.