

А.А. СИМАКОВ², д.м.н., профессор, М.И. ПАНИНА¹, д.м.н., профессор

¹ Самарский государственный медицинский университет Минздрава России

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Самарская МСЧ 2» Минздрава России

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ

С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ

Цель. Оценить клиническую эффективность новой формы триметазидина для однократного приема в сутки (Депренорм[®] МВ 70) у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) и стабильной стенокардией.

Материал и методы. В исследование включены 85 больных с ИБС и стабильной стенокардией. Пациенты рандомизированы в группы приема триметазидина 70 мг однократно в сутки (Депренорм[®] МВ 70) и плацебо в дополнение к стандартной терапии. Исходно, через 1 и 6 мес. у пациентов определялась тяжесть ИБС с оценкой суточной частоты ангинозных приступов, числа потребляемых в неделю таблеток нитроглицерина, физическая активность методом парных велоэргометров с расчетом пороговой мощности (ПМ) и объема выполненной работы. Дополнительно в группах была проведена оценка показателей антиокислительной системы организма: концентрация основного липидного эндогенного антиоксиданта α -токоферола и внеклеточного антиоксидантного фермента – церулоплазмينا. **Результаты.** В группе с применением в лечении препарата Депренорм[®] МВ 70 1 р/сут, в отличие от группы без триметазидина, увеличилась толерантность к нагрузке, и сократилось количество потребляемых больными таблеток нитроглицерина в неделю: к 1-му мес. на 51%, к 6-му – на 80%. В группе препарата Депренорм[®] МВ 70 отмечалось статистически значимое повышение ПМ: через 1 мес. на 41,3%, через 6 мес. – на 63,4% ($p < 0,05$) по сравнению с исходным уровнем. Депренорм[®] МВ 70 оказал положительное влияние на показатели перекисного окисления липидов. Прием плацебо не отразился на величине исследуемых показателей. **Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют о сокращении глубины и продолжительности ишемии на фоне приема препарата Депренорм[®] МВ 70 (1 табл. 1 р/сут) у больных стабильной стенокардией.

Применение препарата Депренорм[®] МВ 70 улучшает клиническое течение стенокардии и уменьшает потребность в пролонгированных нитратах.

Ключевые слова: стенокардия, ишемическая болезнь сердца, триметазидин, Депренорм[®] МВ 70 мг.

A.A. SIMAKOV², MD, Prof., M.I. PANINA¹, MD, Prof.

¹ Samara State Medical University of the Ministry of Health of Russia

² State Budgetary Healthcare Establishment Samara Medical and Sanitary Unit 2 of the Ministry of Health of Russia

NEW POSSIBILITIES OF TREATMENT OF PATIENTS WITH ISHEMIC HEART DISEASE AND STABLE ANGINA

Purpose. To evaluate clinical effectiveness of a new dosage form of trimetazidine for a single administration per day (Deprenorm MV 70) in patients with ischemic heart disease (IHD) and stable angina.

Materials and methods. The study included 85 patients with IHD and stable angina. Patients were randomized in groups of trimetazidine administration 70 mg once per day (Deprenorm MV 70) and placebo in addition to the standard therapy. Initially in 1 and 6 months the gravity of IHD in patients was determined with evaluation of the daily frequency of the angina attacks, the number of nitroglycerin tablet consumed per week, the physical activity by a method of bicycle veloergometries with calculation of the threshold power (TP) and the scope of performed work. Additionally evaluation of the anti-oxidative system of the body was performed in groups: concentration of the major lipid endogenous antioxidant α -tocopherol and extracellular antioxidant enzyme – ceruloplasmin. **Results.** In the group with use in the therapy of the drug Deprenorm MV 70 1 tpd versus the group without trimetazidine the tolerance to stress was increased and the number of nitroglycerin tablets consumed by patients per week was reduced: by Month 1 – by 61.8%, by Month 6 – by 72.5%. In the group of Deprenorm MV 70 drug a statistically significant increase of TP was observed: in 1 month – by 32.3%, in 6 months – by 37.5% versus the initial level. Deprenorm MV 70 had a positive effect on the lipid peroxidation. Placebo administration didn't have any effect on the value of the studied indicators. **Conclusion.** The obtained data testify about reduction of depth and duration of ischemia on the background of Deprenorm MV 70 (1 tablet 1 tpd) administration in stable angina patients.

Application of Deprenorm MV 70 improves the clinical course of angina and increases the anti-angina effectiveness of prolonged nitrates in their long-term use.

Keywords: angina, ischemic heart disease, trimetazidine, Deprenorm MV 70 mg.

Несмотря на значительные успехи в понимании патогенеза и возможности современной фармакотерапии, ишемическая болезнь сердца (ИБС) является основной причиной инвалидизации и смертности больных в экономически развитых странах. В последнее десятилетие достигнут значительный прогресс

в лечении больных ИБС благодаря активному использованию современных лекарственных средств и инвазивных методов лечения [1–3]. Однако уровень ежегодной смертности больных стабильной стенокардией, самой многочисленной группы больных ИБС, по-прежнему остается высоким. Качество жизни таких больных снижено:

наблюдаются значительные ограничения в повседневной жизни из-за возникающих приступов стенокардии [4, 5]. По статистике, в мире от сердечно-сосудистых заболеваний умирает 48% населения, повышенное кровяное давление вызывает 51% смертей от инсультов и 45% случаев ИБС (по данным Всемирной организации здравоохранения на 2015 г.). ИБС в течение последних десятилетий является главной причиной смертности населения в экономически развитых странах. Ежегодно в Российской Федерации от сердечно-сосудистых заболеваний умирают более 1 млн человек. ИБС часто развивается у трудоспособных, творчески активных лиц, существенно ограничивая их социальную и трудовую деятельность, усугубляя социально-экономические проблемы в обществе [2].

ИБС – это патологическое состояние, характеризующееся абсолютным или относительным нарушением кровоснабжения миокарда вследствие поражения коронарных артерий сердца. В терапии ИБС используются антиангинальные препараты: нитраты, β -адреноблокаторы (БАБ), антагонисты кальция (АК). Также в терапии ИБС применяются антитромботические препараты (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел). В настоящее время важное место в фармакотерапии ИБС занимают препараты метаболического и кардиопротективного действия [4]. Нормализация энергетического метаболизма в кардиомиоцитах является важным и перспективным методом лечения больных ИБС.

Отсутствие влияния на параметры системной гемодинамики, высокая клиническая и биологическая активность миокардиальных цитопротекторов представляют особый интерес при лечении пациентов с ИБС. При дефиците кислорода в условиях временной или постоянной ишемии миокарда метаболизм глюкозы заканчивается на этапе пирувата, что сопровождается снижением выработки энергии примерно в 20 раз. Кроме того, формируется метаболический ацидоз, приводящий к повышению внутриклеточной концентрации ионов кальция и натрия. Усугубляет ситуацию конкурентное окисление жирных кислот в условиях ишемии, исходом которого являются внутриклеточный ацидоз и еще большее накопление натрия и кальция. Возникающие метаболические нарушения в конечном счете приводят к снижению сократимости миокарда и дальнейшему прогрессированию заболевания [4, 6].

Первые попытки оптимизации метаболизма миокарда при ИБС были сделаны более 50 лет назад. Препаратами, призванными улучшить состояние энергообмена миокарда при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, стали средства, способствующие потреблению и анаболизму макроэргических соединений (АТФ). Традиционно в данную группу включают витамины группы В (особенно В1, В6, В12 и др.), инозин и инозит (который также считается витамином группы В). Также ранее использовался препарат трифосаденин, оказывающий цитопротективное действие и улучшающий мозговое и коронарное кровообращение [4]. На определенном этапе развития медицинской науки эти препараты были достаточно известны и широко использовались в клини-

ческой практике, однако опыт их клинического применения не содержит доказательной базы эффективности такой терапии.

В середине 1980-х гг. был разработан препарат триметазидин, принципиальной особенностью которого является прямое воздействие на ишемизированный миокард, приводящее к более рациональному использованию поступающего кислорода [7].

Триметазидин легко проникает через клеточные мембраны, т. к. находится в неионизированном состоянии при физиологических значениях рН. Биодоступность триметазидина – 90%: после приема внутрь он практически полностью абсорбируется из желудочно-кишечного тракта, легко проникает через гистогематические барьеры, связь с белками плазмы крови – 16%, выводится почками (около 60% – в неизменном виде). Триметазидин блокирует окисление свободных жирных кислот (СЖК), подавляя активность 3-кетоацил-КоА-тиолазы, тем самым уменьшает образование ацетил-КоА и НАД-Н, способствует разблокированию пируватдегидрогеназы и переключению энергетического метаболизма миокарда на утилизацию глюкозы путем более «рентабельного» получения энергии – гликолиза (анаэробное расщепление глюкозы в цикле Кребса) [5, 8]. Избыток СЖК, поступающих в кардиомиоциты, в этих условиях направляется на синтез фосфолипидов, что обуславливает мембранопротекторные свойства триметазидина.

Триметазидин модифицированного высвобождения – единственный миокардиальный цитопротектор, имеющий достаточную доказательную базу для использования в качестве антиангинального средства

Основные метаболические эффекты триметазидина включают:

- 1) угнетение окисления СЖК;
- 2) усиление окисления глюкозы и повышение синтеза АТФ;
- 3) нормализацию трансмембранных ионных потоков;
- 4) уменьшение образования свободных радикалов, недоокисленных продуктов обмена;
- 5) уменьшение внутриклеточного ацидоза.

Доказанное свойство триметазидина оказывать положительное действие на уменьшение образования свободных радикалов – недоокисленных продуктов обмена, регулировать активность ключевого этапа энергетического метаболизма миокарда β -окисления СЖК, а также способность триметазидина улучшать обмен мембранных фосфолипидов, снижать пассивную проницаемость мембран и повышать их устойчивость к гипоксическому повреждению в условиях гибернации миокарда проявляется в усилении действия пролонгированных нитратов [5].

Триметазидин рекомендован Европейским обществом кардиологов (ЕОК) в 1997 г. в качестве препарата для метаболической терапии при стабильной стенокардии напряжения, эти рекомендации ЕОК подтверждены в 2006 и 2013 гг. [6].

Триметазидин модифицированного высвобождения – единственный миокардиальный цитопротектор, имеющий достаточную доказательную базу для использования в качестве антиангинального средства. Триметазидин МВ может быть назначен на любом этапе терапии стабильной стенокардии для усиления антиангинальной эффективности БАБ, АК и нитратов, а также в качестве альтернативы при их непереносимости или противопоказаниях к применению [7].

Важным вопросом при лечении больных ИБС является выбор дозирования препарата, режим и длительность его приема. Эра триметазидинов начиналась с дозировки 20 мг, которая применялась 3 р/сут, что было неудобно пациенту. Затем появилась пролонгированная форма МВ 35 мг, которая позволила сократить количество приемов триметазида до 2 р/сут, что повысило эффективность терапии стенокардии. Результаты метаанализа 21 клинического исследования (КИ) применения триметазида с различными торговыми названиями у больных стабильной стенокардией II–III функционального класса (ФК) (по базам данных научных медицинских статей Elibrary, PubMed, GoogleScholar и др.) показали, что в 14 (66,7%) исследованиях триметазидин применялся в суточной дозе 70 мг, при этом в 12 КИ из 14 – в дозе по 35 мг 2 р/сут. Данные этого метаанализа позволяют рассматривать суточную дозу триметазида 70 мг как стандартную терапевтическую при лечении больных ИБС.

В 2013 г. появился инновационный препарат Депренорм® МВ 70 мг. Теперь необходимую суточную дозу, которая введена во все стандарты терапии ИБС, можно применять однократно в сутки.

Депренорм® МВ 70 мг (триметазидин) производится ЗАО «Канонфармапродакшн» – современной компанией новой генерации российских производителей, строящих свой бизнес в соответствии с передовыми тенденциями развития фармацевтического рынка, отвечающими современным стандартам качества. В производстве препарата Депренорм® МВ 70 используется оригинальная матрица модифицированного высвобождения, которая получила Евразийский патент №009810, изготовленная из оптимально подобранных количеств гидрофобных и гидрофильных производных эфиров целлюлозы и производного поливинилпирролидона (коповидона), что позволяет обеспечить пролонгированное высвобождение препарата и стабильно поддерживать эффективную концентрацию в плазме крови в течение суток, а также не превышать рекомендованную суточную дозу – 70 мг. Известно также, что использование коповидонов значительно улучшает биодоступность препарата.

С помощью метода математического моделирования показано, что прием препарата Депренорм® МВ 70 мг 1 р/сут уменьшает кратность снижения концентрации действующего вещества в плазме крови до 1 р/сут вместо 2 р/сут (каждые 12 ч) в случае с препаратом сравнения (триметазидин 35 мг 2 р/сут). Поэтому с фармакологической точки зрения однократное применение препарата Депренорм® МВ 70 мг, содержащего стандартную суточную дозу триметазида, будет способствовать более

выраженному клиническому эффекту по сравнению с приемом триметазида 35 мг 2 р/сут и достижению высокой compliance у больных ИБС [5]. Депренорм® МВ позволяет избежать таких проблем, как утреннее снижение антиишемического эффекта препарата, принятого накануне вечером, и, соответственно, снизить риск приступа стенокардии или инфаркта миокарда.

В связи с вышесказанным нам было интересно оценить клиническую эффективность инновационного отечественного триметазида, применяемого 1 р/сут, Депренорм® МВ 70 мг в комплексной терапии с пролонгированными нитратами [9].

В середине 1980-х гг. был разработан препарат триметазидин, принципиальной особенностью которого является прямое воздействие на ишемизированный миокард, приводящее к более рациональному использованию поступающего кислорода

В доступной литературе опубликовано достаточно большое количество работ, посвященных усилению эффективности действия основных антиангинальных препаратов (нитратов, БАБ и АК) при лечении стабильной стенокардии в сочетании с триметазидином. Однако, с какими именно группами наиболее выражен этот эффект, не ясно.

В последние годы активно обсуждается роль окислительного стресса в патогенезе различных форм ИБС. Окислительный стресс проявляется нарушением баланса в системе «прооксидант – антиоксидант» в сторону прооксиданта [5]. Вовлечение активных форм кислорода (прооксиданты) в метаболические реакции в условиях недостаточности эндогенной антиоксидантной системы (АОС) организма оказывает прямое действие на кардиомиоциты, способствует аритмогенной активности миокарда, активирует прокоагулянтную систему крови, ускоряет деграцию эндотелиального оксида азота, обеспечивающего вазодилатацию, и снижает антиангинальную эффективность нитратов [5, 6, 10]. Патологическими факторами окислительного стресса является гипоксия (ишемия), воспалительная и стрессорная реакция [5]. В связи с этим антиоксидантная коррекция окислительного стресса у больных ИБС представляется очень перспективным направлением в лечении ИБС.

Цель работы: изучить возможность усиления антиангинальной эффективности пролонгированных нитратов и уменьшения окислительного стресса у больных стабильной стенокардией при их комплексном применении с триметазидином.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В рандомизированное плацебо-контролируемое исследование включено 85 пациентов в возрасте 52–66 лет с ИБС, стабильной стенокардией напряжения II–III ФК, длительно (более 6 мес.) принимающих пролонгиро-

ванные препараты нитроглицерина (3–4 р/сут).

Критериями включения в исследование являлись: возраст больных до 70 лет, наличие стенокардии напряжения II–III ФК и имеющих противопоказания для назначения БАБ, согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования: наличие гемодинамически и клинически значимого клапанного порока сердца, наличие иной клинически значимой патологии, способной повлиять на результаты исследования, противопоказаний к приему нитратов. Все больные получали статины, дезагреганты и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ). В качестве основных антиангинальных препаратов назначались нитраты. При наличии признаков хронической сердечной недостаточности (ХСН) пациенты получали дополнительно сердечные гликозиды и диуретики.

Пациенты были разделены на 2 группы методом простой рандомизации. Пациенты основной группы I ($n = 48$) на фоне продолжающейся в прежних дозах терапии нитратами в течение 6 мес. принимали триметазидин (Депренорм® МВ 70, ЗАО «Канонфармапродакшн») в суточной дозе 70 мг 1 р/сут. В контрольную группу II входили 37 больных, принимавших плацебо. Методы обследования включали оценку физической толерантности больного (нагрузочная проба) и выраженности окислительного стресса, которую оценивали по коэффициенту K . Для расчета коэффициента K в сыворотке определяли показатели перекисного окисления липидов (ПОЛ): содержание первичных (диеновые конъюгаты – ДК), вторичных (малоновый диальдегид – МДА) продуктов окисления. Определялись показатели АОС организма: концентрация основного липидного эндогенного антиоксиданта α -токоферола (ТФ) и внеклеточного антиоксидантного фермента церулоплазмينا (ЦП).

У всех больных на фоне приема постоянной суточной дозы пролонгированных нитратов, статинов, иАПФ и дезагрегантов, традиционного образа

жизни и неизменной физической активности методом парных велоэргометрий оценивали физическую толерантность с расчетом пороговой мощности (ПМ) и объема выполненной работы (ВР) на последнем этапе нагрузки, учитывали суточную частоту ангинозных приступов, число потребляемых в неделю таблеток нитроглицерина. Исходно, через 1 и 6 мес. лечения проводилось суточное холтеровское мониторирование с оценкой частоты, продолжительности периодов ишемии и суммарного интеграла смещения сегмента ST, а также отношение суточного количества болевых/безболевых периодов ишемии.

Статистический анализ проводили при помощи программы Statistica 6.0 для Windows. Данные представлены в виде средних арифметических значений и ошибки среднего ($M \pm m$). Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии различий) был принят равным 0,05. Достоверность значений оценивали по t -критерию Стьюдента для независимых выборок. Для оценки корреляционной взаимосвязи применяли метод Спирмена. Качественные, дискретные количественные при ненормальном распределении величины оценивали методами непараметрической статистики Майн – Уитни, χ^2 .

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По основным клинико-демографическим характеристикам группы были сопоставимы между собой (табл. 1). Обращала на себя внимание высокая частота курения и артериальной гипертонии. В обеих группах наиболее часто определялся II ФК ХСН. Исследование закончили все пациенты обеих групп. Частота побочных эффектов в обеих группах была одинакова и была представлена в основном наличием головной боли.

Как видно из данных, представленных в таблице 2, у больных ИБС и стабильной стенокардией отмечалась интенсификация процессов ПОЛ (нарастание в плазме крови ДК и МДА) и недостаточность эндогенной АОС (увеличение коэффициента K , повышение активности ТФ и ЦП).

Депренорм® МВ 70мг

снижает риск возникновения приступов стенокардии в сравнении с традиционной схемой терапии*



ОДИН прием в сутки за счет пролонгированного действия



Стабильная концентрация в крови в течение суток



Награжден премией «Форсайт Здоровья» в номинации «Социально-значимый препарат» в 2012 году



Реклама

РУ: ЛП-002091



www.canonpharma.ru

* Научно-исследовательский журнал для врачей. Медсовет. Кардиология. №13 2016

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

Таблица 1. Исходная клинико-демографическая характеристика пациентов

Показатель	I группа (48 пациентов)	II группа (37 пациентов)
Возраст, годы	66,8 ± 1,39	64,4 ± 1,26
Индекс массы тела, кг/м ²	10,6 ± 0,9	9,9 ± 1,8
Курение, %	75,7	80,0
Артериальная гипертония, %	78,9	75,3
Сахарный диабет, %	12,0	13,1
ФК ХСН, %		
• II	76,5	68,9
• III	23,5	31,1
Мерцательная аритмия, %	6,1	5,5

Примечание. ФК ХСН – функциональный класс хронической сердечной недостаточности.

Динамика параметров физической толерантности и степени ишемии миокарда больных, отмеченная в ходе исследования, представлена в *таблице 3*. Исходно на

фоне антиангинальной терапии нитратами как в основной, так и в контрольной группе выявлена сниженная толерантность к физической нагрузке (ПМ – 77,6 ± 6,99 Вт и 78,7 ± 5,1 Вт соответственно). При этом в основной и контрольной группах отмечено 9,16 ± 0,48 и 10,7 ± 0,50 эпизода ишемии в сутки соответственно, продолжительностью 867,3 ± 32,10 и 939,7 ± 18,2 с/сут. Суммарный интеграл смещения сегмента ST составил соответственно: 217,4 ± 5,18 и 221,4 ± 6,9 мВ × с/сут. Отношение болевых/безболевых периодов ишемии в сутки в основной группе составило 1,86 ± 0,16, в контрольной – 1,87 ± 0,15. Полученные результаты свидетельствовали о недостаточной антиангинальной эффективности потребляемых больными пролонгированных нитратов.

Анализ результатов исследования показал, что в основной группе больных наблюдалось статистически значимое повышение ПМ: через 1 мес. – на 41,3%, через 6 мес. – на 63,4% (p < 0,05 в сравнении с исходным уровнем и при сравнении с контрольной группой по критерию χ^2). Объем ВР на последнем этапе в основной группе также увеличился: через 1 мес. лечения – на 54,2%, через 6 мес. – на 91,0%. На фоне комбинированной терапии в основной группе отмечено уменьшение частоты

Таблица 2. Показатели параметров свободнорадикального окисления липидов крови больных ИБС и стабильной стенокардией напряжения II–III ФК

Показатель	Норма n = 30	Исходно	Основная группа (Депренорм МВ 70 мг, n = 48)		Контрольная группа (n = 37)	
			Через 1 мес.	Через 6 мес.	Через 1 мес.	Через 6 мес.
ДК D мл/мг	0,66 ± 0,02	1,99 ± 0,07*	1,57 ± 0,05*	0,79 ± 0,03	1,84 ± 0,08*	1,88 ± 0,09*
МДА нмоль/мл	1,28 ± 0,05	2,39 ± 0,05*	2,34 ± 0,06	1,32 ± 0,07	2,33 ± 0,09	2,55 ± 0,08
ТФ мкг/мл мг	3,44 ± 0,11	4,76 ± 0,45*	4,86 ± 0,39*	5,06 ± 0,36*	4,44 ± 0,22*	4,33 ± 0,18*
ЦП мг/100 мл	30,8 ± 2,11	33,6 ± 0,88	36,98 ± 4,12*	38,11 ± 1,22*	44,12 ± 4,89*	43,12 ± 1,3*
Коэффициент K	1,25 ± 0,10	1,98 ± 0,22*	1,54 ± 0,38	1,35 ± 0,21	1,78 ± 0,25	1,84 ± 0,28*

* Статистически значимые отличия (p < 0,05) показателей от нормы. ДК – диеновый коныюгат; МДА – малоновый диальдегид; ТФ – токоферол; ЦП – церулоплазмин.

Таблица 3. Динамика параметров физической толерантности и степени ишемии миокарда больных ИБС на фоне терапии в исследуемых группах

Показатели	Основная группа (Депренорм МВ 70 мг, n = 48)			Контрольная группа (n = 37)		
	Исходно	Через 1 мес. лечения	Через 6 мес. лечения	Исходно	Через 1 мес. лечения	Через 6 мес. лечения
Эпизоды ишемии, п/сут	9,16 ± 0,48	6,9 ± 0,51*	3,9 ± 0,44*	10,7 ± 0,50	9,5 ± 0,32	8,78 ± 0,42
Длительность ишемии, с/сут	867,3 ± 32,10	401,1 ± 12,9	251,2 ± 18,2*	939,7 ± 18,2	880,4 ± 33,1	714,2 ± 15,9
Депрессия ST, (мВ с/сут)	217,4 ± 5,18	128,4 ± 4,20*	84,86 ± 4,1*	221,4 ± 6,9	199,0 ± 7,9	203,8 ± 6,9
Болевая/безболевая ишемия	1,86 ± 0,16	1,25 ± 0,06*	1,33 ± 0,04*	1,87 ± 0,13	1,79 ± 0,11	1,80 ± 0,22
Потребность в нитроглицерине, табл/нед	10,7 ± 0,39	5,18 ± 0,20*	2,19 ± 0,27*	10,6 ± 1,5	9,70 ± 1,8	9,81 ± 3,9
ПМ, Вт	77,6 ± 6,99	109,1 ± 7,6*	126,3 ± 6,4*	78,7 ± 5,1	88,12 ± 4,54	98,3 ± 5,1
ВР на последнем этапе, Вт/мин	178,4 ± 8,6	275,3 ± 11,9*	340,6 ± 14,5*	167,7 ± 9,8	209,2 ± 9,42	195,6 ± 9,27

* p < 0,05 в сравнении с исходным значением. ПМ – пороговая мощность; ВР – выполненная работа.

(на 39,6% через 1 мес., на 55,4% через 6 мес.), продолжительности (на 57 и 67,8% соответственно) периодов ишемии при холтеровском мониторировании ЭКГ (табл. 3). В результате 6-месячной терапии в основной группе соотношение числа болевых и безболевых периодов ишемии существенно уменьшилось (на 24,0%; $p < 0,05$ по критерию χ^2) и составило $1,33 \pm 0,04$. В контрольной группе значение указанного параметра не изменилось ($1,80 \pm 0,22$). За период лечения в основной группе сократилась величина суммарного интеграла депрессии ST за сутки (на 67,1%). В основной группе также сократилось количество потребляемых больными таблеток нитроглицерина в неделю: через 1 мес. – с $10,7 \pm 0,39$ до $5,18 \pm 0,20$ ($p < 0,05$), через 6 мес. – до $2,19 \pm 0,27$ табл. ($p < 0,05$).

Полученные результаты свидетельствуют о сокращении глубины и продолжительности ишемии на фоне приема препарата Депренорм® МВ 70 у больных стабильной стенокардией. Прием плацебо не отразился на величине исследуемых показателей.

Согласно данным, представленным в таблице 2, у всех больных в контрольной и основной группах при поступлении наблюдалось значительное повышение уровня первичных (ДК) и вторичных (МДА) продуктов ПОЛ. В последующие сроки наблюдения у больных контрольной группы концентрация ДК возрастает в еще большей степени, как и содержание МДА. Депренорм® МВ 70 мг достоверно снижал ДК и МДА, т. е. снижал выраженность процессов ПОЛ в составе комплексной терапии пациентов основной группы.

Исследование динамики показателей АОС организма показало, что у больных обеих групп наблюдалось достоверное повышение по сравнению с нормой основных эндогенных липидных антиоксидантов – ТФ и ЦП, при этом степень снижения их содержания была достоверно более выражена в группе больных, получавших Депренорм® МВ 70 мг.

При длительном применении нитратов довольно быстро развивается резистентность к проводимой терапии и увеличение дозы препарата при этом существенно ситуацию не изменяет. По современным взглядам, пролонгируемые нитраты оказывают свой вазодилатирующий эффект за счет образовавшегося под их действием экзогенного оксида азота, который вырабатывается эндотелием и затем обеспечивает релаксацию сосудов [1, 4, 11–13]. Также хорошо известно, что при ИБС развитие резистентности к нитратам и нарушение тонуса сосудов связаны с активацией процессов свободнорадикального окисления, приводящих к снижению активности антиоксидантных ферментов. Способность триметазидина уменьшать образование свободных радикалов, недоокисленных продуктов обмена, а также регулировать ключевой этап энергетического метаболизма миокарда – β -окисления СЖК объясняет усиление антиангинальной эффективности пролонгируемых нитратов у больных стабильной стенокардией, принимающих Депренорм® МВ 70 мг.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Назначение инновационного препарата Депренорм® МВ 70 для однократного приема в сутки у больных ИБС и стабильной стенокардией напряжения, принимающих пролонгированные нитраты, увеличивает физическую толерантность, уменьшает ФК стенокардии и предотвращает развитие резистентности к терапии. Депренорм® МВ 70 уменьшает выраженность окислительного стресса у больных ИБС, что проявляется снижением процессов ПОЛ и повышением компенсаторных возможностей эндогенной антиоксидантной системы.

Депренорм® МВ 70 улучшает клиническое течение стенокардии и повышает антиангинальную эффективность пролонгированных нитратов при их длительном применении.



ЛИТЕРАТУРА

- Голиков А.П., Полумисков В.Ю., Давыдов Б.В. и др. Перекисное окисление липидов и основные факторы его активации у больных инфарктом миокарда. *Кардиология*, 1989, 7: 53–59.
- Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2011, 10(6): Приложение 2.
- Национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2008, 7(6) Приложение 4: 1–42.
- Каган В.Е., Орлов В.Н., Прилипко Л.Л. Проблема анализа эндогенных продуктов перекисного окисления липидов. М.: ВИНТИ. 1986. 136.
- Сизова Ж.М., Владимиров С.К. Современные возможности миокардиальной протекции в лечении больных ишемической болезнью сердца. *Медицинский Совет*, 2016, 13: 38–43.
- Kantor P, Lucien A, Kozak R et al. The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase. *Circulation Res*, 2000, 17: 580–588.
- Fox K et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris – executive summary. The Task Force on the Management of stable angina pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.*, 2006, 27: 1341–1381.
- Lei Zhang, Yizhou Lu, Hong Jiang, Liming Zhang, Aijun Sun, Yunzeng Zou, Junbo Ge. Дополнительная терапия триметазидином у больных с хронической сердечной недостаточностью. *РФЖ*, 2012, 8(2): 242–250.
- Зентов Н.К., Ланкин В.З., Меньшикова Е.Б. Окислительный стресс. Биохимические и патофизиологические аспекты. М: Наука. Интерпериодика. 2001, 340.
- Feelisch M. Biotransformation of organic nitrates to nitric oxide by vascular smooth muscle cells and endothelial cells. *Biochem. Biophys. Commun.*, 1991, 180: 286–293.
- Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Деев А.Д. Оригинальные препараты и дженерики в кардиологии. Можно ли решить проблему взаимозаменяемости? *Вестник Росздравнадзора*, 2009, 4.
- Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Гинзбург М.Л., Матюшин Г.В., Скибицкий В.В., Соколова Л.А., Деев Д.А. Исследование КАРДИОКАНОН: способ решения вопроса о клинической эквивалентности оригинальных и воспроизведенных препаратов. *РФЖ*, 2012, 8(2): 179–184.
- Ланкин В.З., Тихадзе А.К., Беленков Ю.Н. Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. *Кардиология*, 2000, 7: 48–61.