

Приверженность больных со стабильной стенокардией к лечению триметазидином МВ и ее связь с частотой обращений за медицинской помощью по экстренным показаниям: результаты исследования ЭФФЕКТ

М.Г. ГЛЕЗЕР, Р.Т. САЙГИТОВ

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития РФ, 119992 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Adherence of Patients With Stable Angina to Treatment With Trimetazidine MR and Frequency of Emergency Medical Care: Results of the EFFECT Study

M.G. GLEZER, R.T. SAYGITOV

I.M. Sechenov First Moscow Medical State University, ul. Trubetskaya, 8, str. 2, 119992 Moscow, Russia

Считается, что приверженность больных со стабильной стенокардией к антиангинальной терапии является ключевым фактором контроля над течением заболевания. Цель исследования состояла в изучении связи приверженности больных со стабильной стенокардией к лечению оригинальным триметазидином МВ с частотой (риском) обращений за медицинской помощью по экстренным показаниям. В исследование последовательно включали больных со стабильной стенокардией, обратившихся за медицинской помощью в учреждения первичного звена здравоохранения. Результаты лечения в течение 16 нед отслеживали у больных с 3 приступами стенокардии в неделю и более, обусловивших необходимость применения короткодействующих нитратов и возникших на фоне лечения, включавшего дженерик триметазидина. Для усиления антиангинальной терапии дженерик заменяли триметазидином МВ, приверженность к приему которого считали относительно высокой при приеме 80—120% от рекомендованного количества препарата (70 мг/сут). Критерий эффективности лечения — частота экстренных госпитализаций и/или вызовы скорой помощи по причине боли, дискомфорта, стеснения в грудной клетке или ишемических изменений на электрокардиограмме. В исследование были включены 870 больных, результаты лечения отслежены у 185. Больные с относительно высокой приверженностью к приему оригинального триметазидина МВ ($n=151$) приняли (медиана) 99% (98; 104), с низкой (<80%, $n=34$) приверженностью — 67% (49; 76) от рекомендованного количества препарата. За период исследования первичная конечная точка зафиксирована у 7 (21%) больных с низкой и у 18 (12%) — с относительно высокой приверженностью ($p=0,182$). Число приступов стенокардии, обусловивших необходимость приема короткодействующих нитратов, сократилось в группах соответственно с 5 (3; 10) и 6 (4; 10) до 2 (1; 3) в неделю ($p=0,791$). Таким образом, замена дженерика триметазидина на оригинальный триметазидин МВ у больных с высокой частотой приступов стенокардии позволяет добиться существенного антиангинального эффекта. Приверженность больных к приему препарата в среднем на $\frac{1}{3}$ ниже от рекомендованного количества не влияет на риск обращений за медицинской помощью по экстренным показаниям в течение 16 нед.

Ключевые слова: стабильная стенокардия, приступы, триметазидин, приверженность, госпитализации, вызов скорой помощи.

The adherence of patients with stable angina to antianginal therapy is the key factor of controlling the disease. The purpose of the study was to evaluate the relationship of adherence of patients with stable angina to treatment with trimetazidine modified release (MR) with frequency (risk) of emergency medical care. We consistently included in the study patients with stable angina in primary health care. The results of treatment for 16 weeks were monitored at patients with angina attacks three times per week or more, use of short nitrate and treatment with generic trimetazidine. To strengthen the antianginal therapy generic was replaced with original trimetazidine MR. Adherence is considered relatively high while taking 80—120% of the recommended dose of the drug (70 mg/day). The effectiveness of treatment evaluated by the frequency of emergency hospitalizations and/or ambulance calls because of the pain, discomfort, tightness in the chest or ischemic changes on the electrocardiogram. 870 patients were included in the study, the results of treatment in 185 were assessed. Patients with a relatively high adherence to trimetazidine MR ($n=151$) were used (median) 99% (98, 104), with low (<80%, $n=34$) adherence — 67% (49, 76) of the recommended dose of the drug. During the study period, the primary end point is fixed in 7 (21%) patients with low and in 18 (12%) — with relatively high adherence ($p=0,182$). The number of angina attacks, having necessitated taking short-nitrate, decreased in the groups, respectively, with 5 (3; 10) and 6 (4; 10) to 2 (1; 3) per week ($p=0,791$). Thus, replacing generic trimetazidine with original trimetazidine MR in patients with a high frequency of angina attacks can achieve significant antianginal effect. Adherence of patients to the reception of the drug by an average $\frac{1}{3}$ below the recommended amount does not affect the risk of emergency hospitalizations and/or ambulance calls for 16 weeks.

Keywords: stable angina; attacks; trimetazidine; adherence; hospitalization; emergency.

Распространенность стабильной стенокардии в европейских странах по данным популяционных исследований, проведенных в течение последних 10—12 лет, варьирует от 6,0 до 13,4% у женщин и от 4,0 до 9,7% у мужчин [1]. В Российской Федерации распространенность стабильной стенокардии по данным на 2002 г. составляла около 70 случаев на 1000 взрослого населения страны [1]. Несмотря на успехи, достигнутые

в лечении больных со стабильной стенокардией, прогноз для них, в целом, остается неблагоприятным: в течение одного года летальные исходы вследствие сердечно-сосудистых причин наступают у 1,4—6,5% больных [2], случаи смерти и нефатальные сердечно-сосудистые осложнения заболевания регистрируются с частотой 8—10% [2—4]. По данным российского исследования, ежегодно число новых случаев сердечно-сосудистых осложнений составляет 57 на 1000 больных со стабильной формой ишемической болезни сердца (ИБС) в год; всего при длительности наблюдения от 3 до 7,5 года (в среднем 5 лет) осложнения ИБС развились у 31% больных [5].

© М.Г. Глезер, Р.Т. Сайгитов, 2012

© Кардиология, 2012

Kardiologiya 2012; 11: 4—11

В когорте российских больных со стабильной стенокардией по-прежнему остается высокой доля пациентов с высокой частотой развития ангинальных приступов (у 65—75% по 4—5 приступов в неделю и более) [6]. Известно также, что сохранение приступов стенокардии на протяжении длительного периода времени сопровождается не только снижением качества жизни больных, но и ассоциировано с увеличением риска смерти и нефатальных коронарных осложнений [7]. Вследствие этих причин основой лечения больных со стабильной стенокардией является антиангинальная терапия, включающая β -адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов и/или пролонгированные нитраты [8]. Для усиления антиангинальной эффективности препаратов указанных групп, а также в качестве альтернативы при их непереносимости или противопоказаниях к применению в отечественных рекомендациях предлагается использовать триметазидин модифицированного высвобождения (МВ) [9]. Вместе с тем остаются практически неизученными приверженность больных к использованию этого препарата вне рамок клинического исследования, а также связь приверженности (или ее отсутствия) с риском наступления клинических исходов, связанных с обострением течения хронической формы ИБС.

Целью настоящего исследования было изучение связи между приверженностью больных со стабильной стенокардией к лечению предукталом МВ и частотой (риском) обращений за медицинской помощью по экстренным показаниям.

Материал и методы

Дизайн исследования. Исследование ЭФФЕКТ (влияние ЭФФективности терапии предукталом МВ и приверженности к ней больных со стабильной стенокардией на частоту обращений за медицинской помощью по экстренным показаниям) было многоцентровым проспективным обсервационным с последовательным включением пациентов. Период проведения: март — октябрь 2011 г.

Участники исследования. Терапевты, кардиологи и врачи общей практики (всего 287 человек из 67 городов РФ) поликлиник и консультационных центров включали в исследование трех последовательно явившихся на прием больных со стабильной стенокардией. Из числа больных, включенных в исследование, результаты лечения были отслежены у тех, кто соответствовал следующим критериям:

— наличие в течение последних 7 дней ≥ 3 приступов стенокардии (боль, дискомфорт и/или стеснение в грудной клетке), обусловивших необходимость применения короткодействующих нитратов;

— назначение врачом взамен дженерика триметазидина (обычного или МВ), применявшегося в предшествующие 30 дней, оригинального триметазидина МВ (предуктал МВ, Лаборатории Сервьё, Франция);

— возраст больного ≥ 18 лет;

— подписание больным формы информированного согласия.

В исследование не включали пациентов, страдающих алкоголизмом, психическими расстройствами, наркозависимых, а также женщин детородного возраста, не использовавших адекватных методов контрацепции, беременных или кормящих грудью.

Обследование. Обследование больных, диагностические тесты, инструментальные и лабораторные исследования проводили с учетом клинической необходимости в рамках повседневной клинической практики, т.е. решение о программе обследования врач принимал самостоятельно, объем исследований не был продиктован условиями протокола. Доступ к результатам обследования был разрешен больными в соответствии с условиями подписанной ими формы информированного согласия.

Эффективность терапии. Основным критерием эффективности лечения считали частоту обращений за медицинской помощью по экстренным показаниям в течение 12—16 нед с момента включения в исследование. Экстренными считали все случаи вызова бригады скорой помощи, а также госпитализации — неотложной (сразу после контакта с врачом) или срочной (не позднее 24 ч с момента контакта с врачом) — все по причине боли, дискомфорта и/или стеснения в грудной клетке или ишемических изменений на электрокардиограмме (ЭКГ). Наступление конечной точки исследования фиксировали при опросе больных (на приеме или по телефону) или их родственников.

В качестве дополнительных критериев эффективности рассматривали:

— число приступов стенокардии в неделю, потребовавших применения короткодействующих нитратов (определяли по результатам опроса больных на очередном визите);

— общее число приступов стенокардии в неделю (определяли по результатам опроса больных на очередном визите);

— оценку качества жизни (использовали Сизэльский опросник);

— динамику изменений на ЭКГ.

Последние два критерия эффективности в рамках настоящей публикации не проанализированы.

В ходе наблюдения на каждом запланированном визите врачам предлагалось оценить эффективность лечения больных за период с момента предыдущего визита по 10-балльной шкале, где 1 балл — «низкая эффективность», 10 баллов — «высокая эффективность».

Определение приверженности. В соответствии с протоколом исследования эффективность лечения анализировали с учетом приверженности к приему оригинального триметазидина МВ, назначенного на визите включения взамен дженерика триметазидина. Приверженность оценивали исходя из отношения суммарного числа таблеток оригинального триметазидина МВ, принятых больным за весь период исследования (фиксировал врач в индивидуальной регистрационной карте со слов больного на каждом визите либо при его телефонном опросе), к общей продолжительности его наблюдения (в сутках). Принимая во внимание, что препарат в соответствии с инструкцией рекомендовано принимать по 2 таблетки (35 мг 2 раза) в сутки, исходили из того, что отношение числа таблеток к длительности наблюдения при 100% приверженности должно быть равно 2. Допуская, что по разным причинам больной мог принять препарат в суммарной дозе на 20% больше рекомендованной, относительно высокой приверженностью было решено считать диапазон значений отношения от 1,6 до 2,4 (т.е. приверженность в диапазоне от 80 до 120%). При отношении числа таблеток к длительности наблюдения $< 1,6$ ($< 80\%$) приверженность признавали относительно низкой. Отношение числа таблеток к длительности наблюдения

>2,4 (т.е. >120% от рекомендованной дозы) считали ошибкой ввода данных. Такие данные в статистический анализ не включали.

Помимо приверженности к приему оригинального триметазидина МВ при включении в исследование врачи оценивали общую приверженность больного к ранее проводимой терапии. С этой целью врач отвечал на вопрос: «Принимал ли пациент обозначенные выше препараты (все или один из них [предварительно в индивидуальной регистрационной карте врач приводил список препаратов, используемых больным для лечения сердечно-сосудистого заболевания]) регулярно». Предлагались следующие варианты ответа: «да», «да, но иногда (по разным причинам) пропуская прием», «нет, допускал (по разным причинам) значительные перерывы в приеме лекарств».

Безопасность терапии. Врачам рекомендовалось учитывать все нежелательные явления (НЯ) — признаки, симптомы или заболевания, возникшие после начала приема оригинального триметазидина МВ. При регистрации НЯ врачи должны были указать наличие причинно-следственной связи НЯ с проводимым лечением (возможной, вероятной или несомненной), охарактеризовать тяжесть и определить исходы НЯ. Случаи госпитализации по экстренным показаниям вследствие боли, дискомфорта и/или стеснения в грудной клетке или ишемических изменений на ЭКГ не считались НЯ по причине их учета в качестве характеристики эффективности проводимого лечения.

Статистический анализ. Обработку полученных данных выполняли с помощью пакета программ SPSS 15.0 (SPSS Inc., США). Тип распределения значений количественных признаков определяли с учетом данных популяционных исследований, визуально (при построении гистограммы) и/или с применением критерия Колмогорова. При нормальном распределении количественных признаков их описание проводили с помощью среднего арифметического значения \pm стандартное отклонение, при непараметрическом — с помощью медианы (25-й; 75-й процентиля). Гипотезу о равенстве средних двух несвязанных выборок проверяли с помощью двухвыборочного *t*-критерия Стьюдента (при непараметрическом распределении данных — с помощью *U*-критерия Манна—Уитни) с поправкой при статистически значимом результате теста Levene на гомогенность дисперсий. Изменение числа приступов стенокардии в ходе лечения оценивали с помощью теста Фридмана. Сравнение частотных признаков в независимых выборках выполнено с помощью критерия Пирсона χ^2 , при числе наблюдений в одной из ячеек 4-польной таблицы — с помощью точного критерия Фишера. Различие парных частотных признаков (значения до—после) определяли с помощью критерия МакНемара. Кумулятивная частота клинических исходов, отнесенных к первичной конечной точке исследования, представлена в виде кривых Каплана—Мейера, их сравнение выполнено с помощью логрангового теста. Статистически значимыми считали различия сравниваемых переменных при $p < 0,05$.

Результаты

Формирование целевой выборки. При проведении исследования врачами зафиксировано обращение на прием 870 больных со стабильной стенокардией (рис. 1).

Из их числа в течение последних 7 дней до включения в исследование ≥ 3 приступов стенокардии, потребовавших применения короткодействующих нитратов, отмечено у 623 (71,6%). Дженерик триметазидина принимали 393 (45,2%) пациента, из них не менее 30 дней до включения в исследование — 357. Итого, сразу двум указанным критериям включения соответствовали 285 (32,8%) из 870 больных. Оригинальный триметазидин МВ с начала исследования начали получать (взамен отмененного дженерика триметазидина) 197 больных, из них приверженность к приему препарата в течение 16 нед удалось отследить у 185.

Характеристика больных. Относительно высокая приверженность к приему оригинального триметазидина МВ (прием от 80 до 120% рекомендованного количества препарата) отмечена у 151 (81,6%) из 185 больных. В среднем пациенты с относительно высокой приверженностью приняли 99% (98; 104), с низкой приверженностью (<80%; $n=34$) — 67% (49; 76) от рекомендованного количества препарата. Характеристика больных с разной приверженностью к приему триметазидина МВ представлена в табл. 1. Группы были сопоставимы по возрасту и полу больных, а также основным клинико-анамнестическим и лабораторным показателям. Единственное

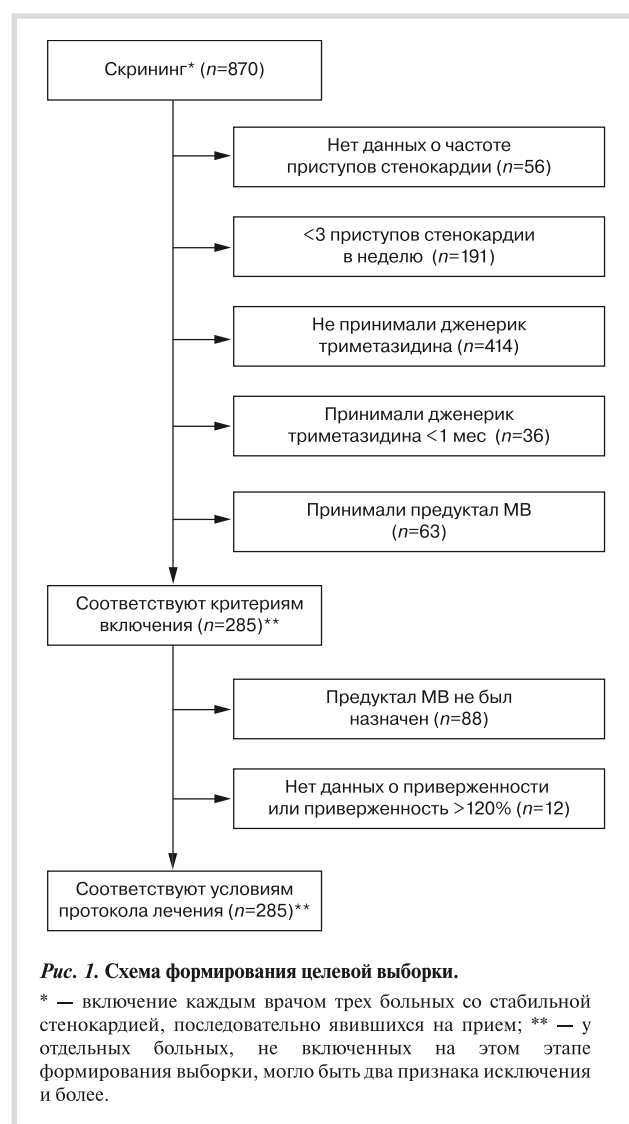


Рис. 1. Схема формирования целевой выборки.

* — включение каждым врачом трех больных со стабильной стенокардией, последовательно явившихся на прием; ** — у отдельных больных, не включенных на этом этапе формирования выборки, могло быть два признака исключения и более.

Таблица 1. Характеристика больных со стенокардией с разной приверженностью к приему триметазида МВ

Показатель	Приверженность <80% (n=34)	Приверженность ≥80% (n=151)	p
Возраст, годы	66±11	64±9	0,406
Женщины	14 (41)	59 (39)	0,821
В анамнезе:			
стенокардия III ФК	15 (44)	65 (43)	0,920
АГ	31 (91)	146 (97)	0,153
ХСН	31 (91)	129 (85)	0,376
аритмия	10 (29)	37 (25)	0,553
ИМ/НС	24 (71)	97 (64)	0,482
АКШ/ангиопластика	5 (15)	11 (7)	0,164
инсульт/ТИА	5 (15)	24 (16)	0,863
сахарный диабет	5 (15)	29 (19)	0,541
ААНК	7 (21)	21 (14)	0,326
тромбофлебит	6 (18)	20 (13)	0,505
ХОБЛ	2 (6)	14 (9)	0,525
ХЗП	2 (6)	13 (9)	0,599
ревматические болезни	6 (17)	9 (6)	0,024
курение	4 (12)	22 (15)	0,671
При включении в исследование:			
индекс массы тела, кг/м ²	27,9±4,0	29,2±4,8	0,117
холестерин, ммоль/л	5,8±1,1	5,9±1,1	0,646
глюкоза, ммоль/л	5,7±0,9	5,6±1,5	0,708
креатинин, мкмоль/л	89±16	90±19	0,773

Примечание. Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%), если не указано другое. ФК — функциональный класс; АГ — артериальная гипертензия; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ИМ/НС — инфаркт миокарда/нестабильная стенокардия; АКШ — аортокоронарное шунтирование; ТИА — транзиторная ишемическая атака; ААНК — атеросклероз артерий нижних конечностей; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; ХЗП — хроническое заболевание почек.

выявленное различие — более высокая частота случаев ревматических болезней среди больных с низкой приверженностью к лечению.

В течение 30 дней до включения в исследование в службу скорой помощи по причине болезни сердца обращались 11 (32%) больных с низкой и 53 (35%) — с относительно высокой приверженностью к лечению ($p=0,761$), находились на госпитальном лечении 3 (9%) и 14 (9%) пациентов соответственно ($p=0,935$).

По оценке врачей, регулярно принимали лекарства, назначенные для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, 18 (56%) больных с низкой (по данным настоящего исследования) и 99 (66%) — с относительно высокой приверженностью, иногда пропускали прием препаратов — 11 (34%) и 43 (29%) пациента, допускали значительные перерывы в приеме лекарств — 3 (9%) и 7 (5%) пациентов, соответственно ($p=0,420$; $df=2$). У 4 больных (по 2 пациента в каждой группе) приверженность к ранее проводимому лечению врачами определена не была.

До начала исследования все больные получали дженерики триметазида — всего 12 торговых наименований (табл. 2). Чаще всего больные принимали римекор и триметазидин, реже антистен и тримектал, остальные препараты с частотой около 5% и менее. Большинство больных — 150 (81,1%) — принимали триметазидин обычного высвобождения (таблетки по 20 мг). Различий групп больных с разной приверженностью по частоте использования до начала исследования короткодействующего и пролонгированного дженерика триметазида не было ($p=0,651$).

Больные в сравниваемых группах с одинаковой частотой использовали антиангинальные препараты (β -адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов, про-

Таблица 2. Дженерики триметазида, использовавшиеся больными со стенокардией до начала исследования

Препарат	Число случаев	
	абс.	%
Ангиозил ретард	8	4,3
Антистен	31	16,8
Веро-триметазидин	1	0,5
Депренорм	10	5,4
Депренорм МВ	12	6,5
Медарум	1	0,5
Предизин	3	1,6
Римекор	43	23,2
Тримектал	21	11,4
Тримектал МВ	11	5,9
Триметазидин	42	22,7
Триметазидин МВ	2	1,1

лонгированные нитраты), а также другие лекарственные средства, рекомендованные для лечения больных с ИБС и артериальной гипертензией (блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и диуретики). Вместе с тем больные с относительно высокой приверженностью к приему триметазида МВ чаще использовали в регулярной терапии антиагреганты и гиполипидемические средства (табл. 3).

Оценка эффективности лечения. Обращения за медицинской помощью по экстренным показаниям. Медиана длительности наблюдения больных, включенных в исследование, составила 120 (113; 123) дней (при сравнении групп с разной приверженностью к приему триметазида МВ, $p=0,129$). В течение всего периода исследования первичная конечная точка (все случаи обращения за экстренной медицинской помощью по причине боли, дискомфорта, стеснения в грудной клетке и/

Таблица 3. Терапия сердечно-сосудистого заболевания у больных с разной приверженностью к приему триметазида МВ с начала и при завершении исследования

Препарат	Исходно, абс. (%)		p	Через 16 нед, абс. (%)		p
	<80%	≥80%		<80%	≥80%	
β-Адреноблокаторы	26 (76)	127 (84)	0,288	26 (76)	127 (84)	0,288
Блокаторы кальциевых каналов	8 (24)	23 (15)	0,242	8 (24)	23 (15)	0,242
Пролонгированные нитраты	17 (50)	78 (52)	0,861	11 (32)	56 (37)	0,604
Ингибиторы АПФ	23 (68)	112 (74)	0,439	23 (68)	114 (75)	0,345
БРА	6 (18)	13 (9)	0,117	6 (18)	13 (9)	0,117
Диуретики ¹	14 (41)	76 (50)	0,335	13 (38)	71 (47)	0,353
Антиагреганты ²	24 (71)	129 (85)	0,039	24 (71)	130 (86)	0,029
Гиполипидемические средства ³	18 (53)	106 (70)	0,053	18 (53)	108 (72)	0,036

Примечание. АПФ — ангиотензинпревращающий фермент; БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина; ¹ — тиазидные, тиазидоподобные и/или петлевые диуретики; ² — ацетилсалициловая кислота и/или клопидогрел; ³ — статины, фибраты и/или ингибиторы абсорбции холестерина.

или ишемических изменений на ЭКГ зафиксирована у 7 (21%) больных с низкой и у 18 (12%) — с относительно высокой приверженностью к приему предуктала МВ ($p=0,182$; рис. 2).

При этом хотя бы раз были госпитализированы 2 (6%) и 4 (3%) пациента ($p=0,304$), обратились в службу скорой помощи 6 (18%) и 17 (11%) больных соответственно ($p=0,308$). Помимо стенокардии причинами экстренного обращения в службу скорой помощи были нарушения ритма у 2 (6%) больных с низкой и у 5 (3%) — с относительно высокой приверженностью ($p=0,478$), повышение артериального давления (АД) — у 3 (9%) и 19 (13%; $p=0,541$), другие «сердечные» причины — у 2 (1%) больных с относительно высокой приверженностью, другие «несердечные» причины — 3 (9%) и 4 (3%) больных соответственно ($p=0,088$). Всего в службу скорой помощи хотя бы раз за весь период исследования обратились 8 (24%) больных с низкой и 32 (21%) — с относительно высокой приверженностью к приему триметазида МВ ($p=0,765$).

С частотой достижения первичной конечной точки не была связана и врачебная оценка приверженности больных к лечению, проводимому до начала настоящего исследования. По мнению врачей, у больных, регулярно принимавших лекарственные препараты, которые были назначены для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, частота обращений за эк-

стренной медицинской помощью составила 13% (15/117), у иногда пропускавших прием препаратов — 15% (8/54), у допускавших значительные перерывы в приеме лекарств — 20% (2/10) ($p=0,793$; $df=2$).

Антиангинальная эффективность лечения. Исходно как общая частота приступов стенокардии, так и частота приступов, потребовавших применения короткодействующих нитратов, в сравниваемых группах не различалась (табл. 4). В последующем снижение частоты приступов стенокардии отмечено у больных обеих групп (тест Фридмана: для обеих групп $p<0,001$). К концу исследования более 3 приступов стенокардии в неделю было отмечено у 9 (43%) из 21* больного с низкой и у 53 (55%) из 97* — с относительно высокой приверженностью ($p=0,327$). Полного купирования приступов стенокардии (ни одного приступа стенокардии в течение последних 7 дней исследования) удалось добиться только у 2 (10%) и 8 (8%) больных соответственно ($p=1,000$).

Врачебная оценка эффективности лечения. Исходная врачебная оценка эффективности лечения больных со стенокардией напряжения в группах с разной приверженностью к приему оригинального триметазида МВ не различалась (табл. 5). Эффективность лечения только одного (3%) и 2 (1%) больных в сравниваемых группах была признана отличной (оценки 9—10 баллов по 10-балльной шкале). Через 8 нед лечения зафиксировано статистически значимое различие врачебных оценок эффективности лечения больных с разной приверженностью к приему оригинального триметазида МВ, сохранившееся до конца исследования. Анализ структуры врачебных оценок, данных на последнем визите (16-я неделя исследования), показал, что эффективность лечения больных с низкой приверженностью к приему оригинального триметазида МВ чаще оценивалась в 7 баллов и менее (рис. 3). Такие оценки результатам лечения были даны 8 (30%) из 27 больных этой группы и 13 (9%) из 146 — в группе больных с относительно высокой приверженностью ($p=0,002$). Максимально высоко (10 баллов) эффективность лечения была оценена у 5 (19%) и 50 (34%) больных в сравниваемых группах соответственно ($p=0,107$).

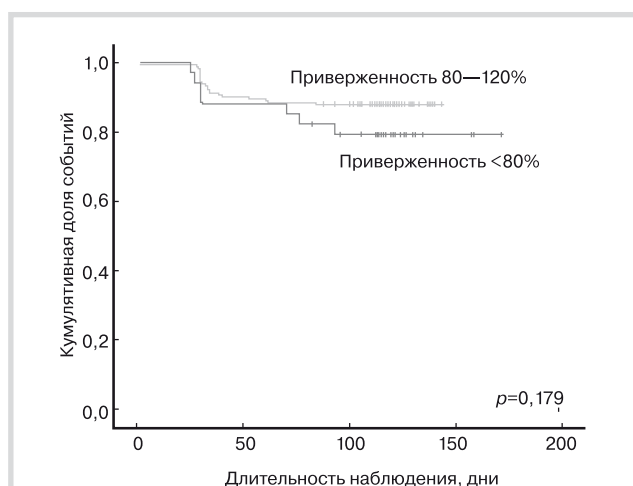


Рис. 2. Достижение первичной конечной точки исследования у больных со стенокардией с разной приверженностью к приему триметазида МВ.

* У отдельных больных в индивидуальной регистрационной карте отсутствовали данные о частоте приступов стенокардии в конце наблюдения. Причины неизвестны. Число больных с отслеженными результатами антиангинальной терапии на каждом из этапов исследования см. в табл. 4.

Таблица 4. Антиангинальная эффективность терапии больных со стенокардией с разной приверженностью к приему триметазида МВ

Период исследования (число больных в группах)	Приверженность <80%	Приверженность ≥80%	<i>p</i>
Приступы стенокардии (все):			
визит 0 (<i>n</i> =34 из 151)	10 (5; 15)	7 (5; 12)	0,459
визит 1 (<i>n</i> =31 из 150)	8 (2; 10)	4 (3; 8)	0,250
визит 2 (<i>n</i> =29 из 137)	5 (2; 9)	3 (2; 5)	0,061
визит 3 (<i>n</i> =24 из 115)	4 (1; 7)	2 (1; 4)	0,346
визит 4 (<i>n</i> =21 из 97)	3 (1; 6)	2 (1; 4)	0,387
Приступы стенокардии, потребовавшие применения короткодействующих нитратов:			
визит 0 (<i>n</i> =34 из 151)	5 (3; 10)	6 (4; 10)	0,740
визит 1 (<i>n</i> =28 из 142)	4 (2; 7)	3 (2; 7)	0,762
визит 2 (<i>n</i> =24 из 117)	3 (1; 4)	2 (1; 5)	0,659
визит 3 (<i>n</i> =19 из 97)	2 (1; 3)	2 (1; 4)	0,709
визит 4 (<i>n</i> =14 из 75)	2 (1; 3)	2 (1; 3)	0,791

Контроль гемодинамических параметров. При включении в исследование уровни АД и частота сердечных сокращений (ЧСС) у больных в сравниваемых группах не различались (табл. 6). Уровень АД <140/90 мм рт.ст. был отмечен у 9 (26%) больных с низкой и у 20 (13%) — с относительно высокой приверженностью к приему триметазида МВ ($p=0,055$), ЧСС <70 уд/мин — у 8 (24%) и 53 (35%) больных соответственно ($p=0,195$). В ходе исследования различий сравниваемых групп в уровне АД не отмечено. Контроль АД (<140/90 мм рт.ст.) на последнем визите зафиксирован у 17 (61%) больных с низкой и у 112 (76%) — с относительно высокой приверженностью

($p=0,101$). В период с первого по третий визиты (4—12-я недели исследования) у больных с относительно высокой приверженностью к приему оригинального триметазида МВ было достигнуто большее снижение ЧСС, чем у больных с низкой приверженностью к приему препарата. Однако к концу исследования эти различия не определялись. При этом ЧСС <70 уд/мин была определена у 17 (61%) и 103 (70%) пациентов в сравниваемых группах соответственно ($p=0,355$).

Терапия при завершении исследования. Медикаментозное лечение больных в ходе исследования практически не изменилось (см. табл. 3). Исключением явилось снижение (в общей группе с 51 до 36%; $p<0,001$) частоты использования в регулярной терапии пролонгированных нитратов — препараты этой группы были отменены у 29 (31%) из 95 больных, получавших их в начале исследования. Больные с относительно высокой приверженностью к приему оригинального триметазида МВ, как и в начале исследования, чаще использовали в лечении антиагреганты и гиполипидемические лекарственные средства.

Безопасность лечения. В течение всего периода наблюдения НЯ были зафиксированы врачами у 4 (2,2%) из 185 больных, у одного (2,9%) в группе больных с низкой и у 3 (2,0%) — с относительно высокой приверженностью к приему оригинального триметазида МВ ($p=0,559$).

Обсуждение

Все больные, включенные в настоящее исследование, по меньшей мере, в течение месяца до его начала получали дженерик триметазида, большинство — триметазидин

Таблица 5. Врачебные оценки (в баллах) эффективности лечения больных со стенокардией с разной приверженностью к приему триметазида МВ*

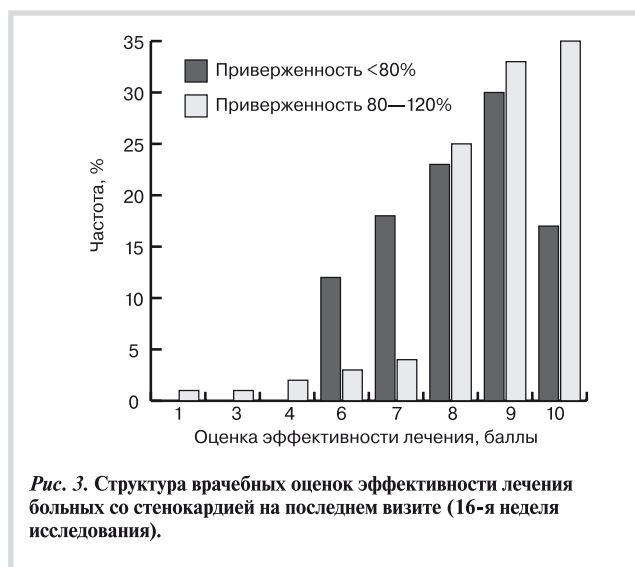
Период исследования (число больных в группах)	Приверженность <80%	Приверженность ≥80%	<i>p</i>
Визит 0 (<i>n</i> =33 из 148)	4 (3; 6)	5 (3; 6)	0,272
Визит 1 (<i>n</i> =32 из 150)	7 (5; 8)	7 (6; 8)	0,992
Визит 2 (<i>n</i> =33 из 150)	7 (6; 9)	8 (7; 8)	0,045
Визит 3 (<i>n</i> =30 из 149)	7 (6; 9)	8 (8; 9)	0,037
Визит 4 (<i>n</i> =27 из 146)	8 (7; 9)	9 (8; 10)	0,022

Примечание. * — для визита 0 представлена оценка эффективности лечения больных до включения в исследование, для визитов 1—4 — эффективность лечения за предыдущий период.

Таблица 6. Динамика значений АД и ЧСС у больных со стенокардией с разной приверженностью к приему триметазида МВ

Показатель	Приверженность <80%	Приверженность ≥80%	<i>p</i>
Визит 0 (<i>n</i>=34 из 151)			
САД, мм рт.ст.	151±17	152±18	0,852
ДАД, мм рт.ст.	87±10	90±10	0,118
ЧСС, уд/мин	77±11	74±11	0,220
Визит 1 (<i>n</i>=33/151)			
САД, мм рт.ст.	140±15	139±15	0,832
ДАД, мм рт.ст.	84±8	83±9	0,828
ЧСС, уд/мин	73±10	69±9	0,043
Визит 2 (<i>n</i>=32 из 147)			
САД, мм рт.ст.	138±15	134±12	0,06
ДАД, мм рт.ст.	83±8	81±8	0,199
ЧСС, уд/мин	71±8	68±8	0,049
Визит 3 (<i>n</i>=29 из 147)			
САД, мм рт.ст.	133±11	131±11	0,216
ДАД, мм рт.ст.	79±7	79±8	0,793
ЧСС, уд/мин	71±10	66±7	0,003
Визит 4 (<i>n</i>=28/148)			
САД, мм рт.ст.	132±14	129±11	0,133
ДАД, мм рт.ст.	79±7	78±7	0,550
ЧСС, уд/мин	68±7	65±7	0,091

Примечание. АД — артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; САД — систолическое АД; ДАД — диастолическое АД.



обычного высвобождения (по 20 мг 3 раза в сутки). Однако при этом у больных сохранялась высокая частота приступов стенокардии (в среднем 5–6 в неделю), обусловливающих необходимость использования короткодействующих нитратов. Отчасти это могло быть связано с невысокой, по мнению врачей, приверженностью более $\frac{1}{3}$ больных к ранее проводимому лечению. Кроме того, многие пациенты не получали рекомендованные антиангинальные препараты. Для сравнения в исследовании COURAGE оптимальное медикаментозное лечение больных со стабильной формой ИБС в 89% случаев включало β -адреноблокаторы (83% в нашем исследовании), блокаторы кальциевых каналов принимали 43% больных (17% в нашем исследовании), пролонгированные нитраты — 72% (51% в нашем исследовании) [9]. Именно такая тактика в исследовании COURAGE в комплексе с немедикаментозными мерами позволила добиться купирования загрудинной боли или предупредить ее возникновение к концу 3-го месяца лечения у 42% больных [10].

В нашем исследовании для достижения контроля над симптомами заболевания врачами было принято решение о замене дженерика триметазидина на оригинальный препарат (предуктал МВ). Это позволило добиться, по данным 16-недельного наблюдения, существенного снижения частоты приступов стенокардии (в среднем с 7–10 до 2–3 в неделю), в том числе приступов, при которых требовалось применение короткодействующих нитратов (с 5–6 до 2 в неделю). Вместе с тем к концу исследования приступы стенокардии полностью прекратились менее чем у 10% больных, что указывает на необходимость продолжения применения оригинального триметазидина МВ. Не вызывает сомнений также необходимость увеличения числа больных, получающих β -адреноблокаторы (с титрацией доз до максимально переносимых), а также (сравнивая с результатами исследования COURAGE [9]) блокаторы кальциевых каналов и пролонгированные нитраты. Важно отметить, что в ходе настоящего исследования не отмечено изменение суммарной частоты назначения β -адреноблокаторов и блокаторов кальциевых каналов. Более того, у $\frac{1}{3}$ больных были отменены пролонгированные нитраты, т. е. по сути они были заменены оригинальным триметазидином МВ. Возможно, что при

отмене пролонгированных нитратов врачи основывались на известных данных о большей антиангинальной эффективности предуктала МВ, подтвержденной в отечественном исследовании ПАРАЛЛЕЛЬ [11]. Однако следует учесть, что механизмы действия нитратов и препаратов с метаболическим эффектом различны, а значит, препараты этих классов при необходимости могут назначаться сочетанно.

Не исключено, что и дозы антиангинальных препаратов, в частности, β -адреноблокаторов, у значительного числа больных, включенных в настоящее исследование, не соответствовали рекомендованным. На это указывают результаты двух последовательно проведенных российских исследований КОНТРОЛЬ и КОНТРОЛЬ-2 [12, 13]. И хотя нами не были проанализированы данные о дозировании антиангинальных препаратов, на протяжении с 1-го по 3-й месяц исследования в группе с относительно высокой приверженностью к приему оригинального триметазидина МВ отмечены более низкие значения ЧСС, что косвенно указывает на применение этими больными более высоких доз β -адреноблокаторов. Сам триметазидин, как известно, является гемодинамически нейтральным лекарственным средством и не влияет на такие параметры, как АД и ЧСС [14].

Необходимость более тщательного контроля над приступами стенокардии продиктована связью частоты приступов с прогнозом у больных со стабильной ИБС. Так, по данным исследования АСПИОН, приступы стенокардии с частотой ≥ 1 в неделю ассоциированы с увеличением 5-летнего риска наступления смерти на 27%, развития ИМ — на 21% [7]. В этой связи можно сделать вывод, что приступы загрудинной боли могут отражать степень контроля течения стабильной стенокардии и могут быть использованы в качестве суррогатного маркера эффективности лечения. В проведенном нами исследовании наряду со снижением частоты приступов стенокардии на фоне лечения, включавшего оригинальный триметазидин МВ, отмечено уменьшение числа обращений в службу скорой помощи по причине болезни сердца и/или высокого АД (с 32–35% в предшествующие исследованию 30 дней до 11–18% в течение последующих 120 дней), а также числа госпитализаций (с 9 до 3–6% соответственно). Вместе с тем нами не зафиксировано дополнительное снижение частоты обращений за экстренной медицинской помощью, равно как и увеличения числа больных, у которых удалось добиться полного прекращения приступов стенокардии, в связи с относительно высокой приверженностью к приему оригинального триметазидина МВ. В числе причин этого можно выделить следующие. Во-первых, объем проанализированной выборки был недостаточен для выявления различий по частоте наступления первичной конечной точки исследования (21 и 12% в группах с низкой и относительно высокой приверженностью к приему триметазидина МВ). Расчеты показали, что для статистического подтверждения (при $\alpha=0,05$; $\beta=0,20$) обнаруженных различий при сохранении пропорции больных с низкой/высокой приверженностью 1:5 потребовалось бы включить в исследование около 900 пациентов. Во-вторых, следует указать на недостаточную продолжительность исследования. Визуальный анализ кривых выживаемости (см. рис. 2) позволяет предположить, что связь относительно низкой приверженности с высоким риском обращения за экстренной медицинской помощью отмечается только после 2-го

месяца лечения. В-третьих, не исключено, что преимущество высокой приверженности к лечению, в частности, к приему оригинального триметазидина МВ, может быть подтверждено только при сравнении с результатами лечения в группе больных с очень низкой приверженностью (использование $\leq 25\%$ от рекомендованного количества). По крайней мере такой результат продемонстрирован на примере статинов [15]. В нашем исследовании к этой группе больных можно было бы отнести только одного пациента (не принимал триметазидин МВ на протяжении всего исследования).

При замене дженерика триметазидина оригинальным препаратом в рамках настоящего исследования высокая приверженность к приему последнего зафиксирована более чем у 80% больных. В исследовании R. Gupta и соавт., в котором изучалась эффективность замены оригинального триметазидина обычного высвобождения оригинальным триметазидином МВ, приверженность к приему последнего была еще выше (98%) [16]. На этом фоне (при неизменной базовой терапии, в том числе доз препаратов, что являлось условием протокола исследования) по истечении 12 нед было отмечено снижение частоты приступов стенокардии на 4 в сравнении с исходным значением, числа принимаемых таблеток нитроглицерина —

на 3,6. Причем наибольший эффект (снижение частоты приступов на 9, таблеток нитроглицерина — на 6) зафиксирован у больных, получавших в начале исследования одновременно 4 антиангинальных препарата (β -адреноблокатор, блокаторы кальциевых каналов, пролонгированный нитрат и никорандил). Безопасность замены триметазидина обычного высвобождения оригинальным триметазидином МВ не вызвала сомнений: частота НЯ (главным образом, головокружение и сердцебиение) составила 4,1% [16].

Заключение

Использование больными с высокой частотой приступов стенокардии в течение 16 нед оригинального триметазидина МВ (предуктала МВ) вместо дженерика триметазидина снижает частоту (риск) экстренных обращений за медицинской помощью вследствие боли, дискомфорта и/или стеснения в грудной клетке или ишемических изменений на электрокардиограмме, а также позволяет добиться существенного антиангинального эффекта. Вместе с тем приверженность больных к приему предуктала МВ в среднем на $\frac{1}{3}$ ниже от рекомендованного количества препарата не влияет на риск обращений за медицинской помощью по экстренным показаниям.

Сведения об авторах:

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития РФ

Кафедра профилактической и неотложной кардиологии

Глезер М.Г. - д.м.н., проф.

Лаборатория функциональных методов исследования и рациональной фармакотерапии

Сайгигов Р.Т. - д.м.н., ст.н.с.

ЛИТЕРАТУРА

- Hemingway H., Langenberg C., Damant J. et al. Prevalence of angina in women versus men: a systematic review and meta-analysis of international variations across 31 countries. *Circulation* 2008;117:1526—1536.
- Jones M., Rait G., Falconer J., Feder G. Systematic review: prognosis of angina in primary care. *Fam Pract* 2006;23:520—528.
- Daly C.A., De Stavola B., Sendon J.L. et al. Euro Heart Survey Investigators. Predicting prognosis in stable angina — results from the Euro heart survey of stable angina: prospective observational study. *BMJ* 2006;332:262—267.
- Poole-Wilson P.A., Vokó Z., Kirwan B.A. et al. Clinical course of isolated stable angina due to coronary heart disease. *Eur Heart J* 2007;28:1928—1935.
- Комаров А.Л., Шахматова О.О., Илющенко Т.А. и др. Факторы, определяющие прогноз у больных со стабильной формой ишемической болезни сердца (по результатам пятилетнего проспективного наблюдения). *Кардиология* 2012;1:4—14.
- Оганов Р.Г., Лепяхин В.К., Фитилев С.Б. и др. Особенности диагностики и терапии стабильной стенокардии в Российской Федерации (международное исследование АТР — Angina Treatment Pattern). *Кардиология* 2003;5:9—15.
- Clayton T.C., Lubsen J., Pocock S.J. et al. Risk score for predicting death, myocardial infarction, and stroke in patients with stable angina, based on a large randomised trial cohort of patients. *BMJ* 2005;331:869—872.
- Диагностика и лечение стабильной стенокардии. ВНОК. Рекомендации. М 2009;37.
- Boden W.E., O'Rourke R.A., Teo K.K. et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007;356:1503—1516.
- Weintraub W.S., Spertus J.A., Kolm P. et al. Effect of PCI on quality of life in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2008;359:677—687.
- Оганов Р.Г., Глезер М.Г., Деев А.Д. Результаты Российского исследования ПАРАЛЛЕЛЬ: Программа по выявлению пациентов с неэффективной терапией β -адреноблокаторами и сравнительной оценке эффективности добавления к терапии триметазидина МВ или изосорбида динитрата при стабильной стенокардии. *Кардиология* 2007;3:4—13.
- Глезер М.Г., Сайгигов Р.Т. Антиангинальная эффективность и переносимость ивабрадина в терапии пациентов со стабильной стенокардией: результаты исследования КОНТРОЛЬ. *Кардиология* 2010;11:65—75.
- Карпов Ю.А., Глезер М.Г., Васюк Ю.А. и др. Антиангинальная эффективность и переносимость ивабрадина в терапии пациентов со стабильной стенокардией: результаты исследования КОНТРОЛЬ-2. *Кардиоваск тер и проф* 2011;8:83—89.
- Pornin M., Harpey C., Allal J. et al. Lack of effects of trimetazidine on systemic hemodynamics in patients with coronary artery disease: a placebo-controlled study. *Clin Trials Metaanal* 1994;29:49—56.
- Corrao G., Conti V., Merlino L. et al. Results of a retrospective database analysis of adherence to statin therapy and risk of nonfatal ischemic heart disease in daily clinical practice in Italy. *Clin Ther* 2010;32:300—310.
- Gupta R., Sawhney J.P., Narain V.S. Treatment of stable angina pectoris with trimetazidine modified release in Indian primary-care practice. *Am J Cardiovasc Drugs* 2005;5:325—329.

Поступила 25.07.12