

Эффективность применения триметазида при терапии больных хронической сердечной недостаточностью с кардиопульмональной патологией

А.Г. Евдокимова¹, <https://orcid.org/0000-0003-3310-0959>, aevdokimova@rambler.ru

В.В. Евдокимов¹, <https://orcid.org/0000-0001-9281-579X>, vvevdokimov@rambler.ru

Р.И. Стрюк¹, <https://orcid.org/0000-0002-2848-046X>, rstryuk@list.ru

Е.Г. Лобанова¹, <https://orcid.org/0000-0002-3426-1853>, e.g.lobanova@mail.ru

Н.О. Кувырдина², Mdvikasol@gmail.com

¹ Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

² Городская клиническая больница №52; 123182, Россия, Москва, ул. Пехотная, д. 3

Резюме

Введение. В статье освещается важность оптимизации терапии хронической сердечной недостаточности (ХСН) у больных с коморбидной кардиопульмональной патологией, а именно ишемической болезнью сердца (ИБС) в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Представлены результаты собственного исследования по оценке клинической эффективности включения триметазида в состав комплексной терапии коморбидной патологии.

Цель. Изучить клиническую эффективность применения триметазида в составе комплексной терапии пациентов с ХСН ишемического генеза в сочетании с ХОБЛ.

Материалы и методы. Исследовано 60 больных с ХСН II–III ФК, фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) $\leq 45\%$ на фоне постинфарктного кардиосклероза и ХОБЛ 2–3-й степени ограничения воздушного потока. Больные распределялись в 2 группы: 1-я (30 больных) принимала триметазидин; 2-я (30 больных) получала терапию без добавления триметазида. Оценивалась динамика: клинического состояния с применением ШОКС, ФК ХСН, теста с 6-мин. ходьбой, качества жизни (MLHFQ, SGRQ), показателей СМАД и ХМ ЭКГ, ЭХОКГ, ФВД, агрегации тромбоцитов и вязкости крови.

Результаты и заключение. Применение триметазида в составе терапии привело к улучшению клинического течения заболевания, достоверно увеличилась толерантность к физической нагрузке. Уменьшилось количество и продолжительность эпизодов ишемии на 34 и 39% ($p < 0,05$). Количество приступов стенокардии за неделю и потребность в нитроглицерине уменьшились на 65 и 42% ($p < 0,05$) соответственно. Отмечено улучшение показателей внутрисердечной и периферической гемодинамики. Так, ФВЛЖ увеличилась на 21%, давление в легочной артерии снизилось на 18%, улучшились показатели ФВД, агрегации тромбоцитов и реологии крови. Отмечалась более положительная динамика показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы по сравнению с контрольной группой.

Ключевые слова: триметазидин, хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, хроническая обструктивная болезнь легких, кардиопульмональная патология

Для цитирования: Евдокимова А.Г., Евдокимов В.В., Стрюк Р.И., Лобанова Е.Г., Кувырдина Н.О. Эффективность применения триметазида при терапии больных хронической сердечной недостаточностью с кардиопульмональной патологией. *Медицинский совет.* 2022;16(23):24–32. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-24-32>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The effectiveness of trimetazidine in the treatment of CHF patients with cardiopulmonary pathology

Anna G. Evdokimova¹, <https://orcid.org/0000-0003-3310-0959>, aevdokimova@rambler.ru

Vladimir V. Evdokimov¹, <https://orcid.org/0000-0001-9281-579X>, vvevdokimov@rambler.ru

Raisa I. Stryuk¹, <https://orcid.org/0000-0002-2848-046X>, rstryuk@list.ru

Elena G. Lobanova¹, <https://orcid.org/0000-0002-3426-1853>, e.g.lobanova@mail.ru

Natalia O. Kuvyrkina², Mdvikasol@gmail.com

¹ Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

² City Clinical Hospital No. 52; 3, Pekhotnaya St., Moscow, 123182, Russia

Abstract

Introduction. The article highlights the importance of optimizing the treatment of chronic heart failure (CHF) in patients with comorbid cardiopulmonary pathology, namely ischemic heart disease (CHD) in combination with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The results of our own research on the evaluation of the clinical efficacy of trimetazidine inclusion in the complex therapy of comorbid pathology are presented.

Objective. To study the clinical efficacy of trimetazidine as part of the complex therapy of patients with ischemic heart failure in combination with COPD.

Materials and methods. 60 patients with CHF II-III FC, left ventricular ejection fraction (LVEF) <45% were studied against the background of postinfarction cardiosclerosis and COPD of 2–3 degrees of airflow restriction. The patients were divided into 2 groups: 1st (30 patients) took trimetazidine; 2nd (30 patients) received therapy without the addition of trimetazidine. The dynamics of: clinical condition with the use of SHOCK, FC CHF, test with 6-min. walking, quality of life (MLHFQ, SGRQ), indicators of 24-bifunctional monitoring, TTE, spirometry, platelet aggregation and blood viscosity.

Results and conclusion. The use of trimetazidine as part of therapy led to an improvement in the clinical course of the disease, significantly increased exercise tolerance. The number and duration of ischemia episodes decreased by 34 and 39% ($p < 0.05$). The number of angina attacks per week and the need for nitroglycerin decreased by 65% and 42% ($p < 0.05$), respectively. There was an improvement in intracardiac and peripheral hemodynamics. Thus, LV LV increased by 21%, pulmonary artery pressure decreased by 18%, the indicators of LVD, platelet aggregation and blood rheology improved. There was a more positive dynamics of lipid peroxidation and antioxidant system indicators compared to the control group.

Keywords: trimetazidine, deprenorm, chronic heart failure, coronary heart disease, chronic obstructive pulmonary disease, cardiopulmonary pathology

For citation: Evdokimova A.G., Evdokimov V.V., Stryuk R.I., Lobanova E.G., Kuvyrkina N.O. The effectiveness of trimetazidine in the treatment of CHF patients with cardiopulmonary pathology. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(23):24–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-24-32>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Патология сердечно-сосудистой и дыхательной систем имеет огромное медико-социальное значение, определяя высокий уровень заболеваемости, инвалидности и смертности во всем мире. Согласно результатам клинических исследований, больные с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) в 25–30% имеют хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), которая является независимым предиктором неблагоприятного прогноза при недостаточности кровообращения и способствует ее декомпенсации [1–3].

Сочетание ишемической болезни сердца (ИБС) и ХОБЛ в старших возрастных группах превосходит частоту любой другой нозологической констелляции, создает определенные трудности в диагностике, требует более тщательного обследования и затрудняет выбор эффективной терапии. Установлено, что у больных ИБС при исследовании могут выявляться респираторные нарушения в 30–90% случаев, и прогноз таких пациентов определяет скорость прогрессирования сердечной и легочной недостаточности [4, 5]. Конечным этапом прогрессирования ИБС и ХОБЛ является развитие и прогрессирование ХСН. Установлено, что клинические проявления ИБС на фоне ХОБЛ отличаются от классического описания симптомом коронарного заболевания. Отмечено, что на фоне гипоксии болевая ишемия миокарда переходит в безболевые формы, которые также прогностически опасны [6, 7].

ХСН ишемического генеза и ХОБЛ являются двумя взаимоотягощающими заболеваниями, приводящими к достаточно высокой смертности, которая составляет в этой группе больных около 50% [8–10].

Развивающийся кардиопульмональный континуум, в котором ХОБЛ играет важную роль значимого фактора риска, ухудшает прогноз ХСН. Установлено, что прогноз больных при таком тандеме определяет не только про-

грессирование недостаточности кровообращения, но и уровень объема форсированного выдоха за 1 сек. (ОФВ1) [10]. Кроме того, уже при ранних стадиях развития ХОБЛ имеет место гипоксия, приводящая также к гиперактивации РААС. Выделяемый при этом ангиотензин II стимулирует высвобождение провоспалительных цитокинов альвеолярными клетками типа I, что еще больше вызывает повреждение легочной ткани и способствует развитию фиброза вокруг бронхиол, разрушению легочного сосудистого рисунка с последующими вентиляционно-перфузионными нарушениями, которые также вносят вклад в патогенез указанных заболеваний [11, 12].

Все перечисленное способствует прогрессированию системной и легочной гипертензии, вызывая общее воспаление с повышением уровня высокочувствительного С-реактивного белка, нейтрофилов, фибриногена, интерлейкинов (IL-1 β , IL-6, IL-8); фактора некроза опухоли- α , молекул межклеточной адгезии (VCAM-1) и пр., что приводит к эндотелиальной дисфункции (ЭД) и поражению органов-мишеней. Увеличение свободно-радикального окисления еще больше усиливает ЭД. Таким образом создаются условия для развития и прогрессирования кардиоваскулярной патологии. Гиперактивация РААС сопровождается активацией САС, парасимпатической системы, увеличением нагрузки на сердце, развитием ишемии миокарда, повышением потребности миокарда в кислороде, ишемией почек, синдромом задержки натрия и воды, развитием отека, гиперальдостеронемией, повышением вазопрессина, эндотелина, токсическим повреждающим действием на кардиомиоциты, вызывая их дисфункцию и некроз; стимуляцией реакции генетического ответа и клеточного роста, ведущих к гипертрофии кардиомиоцитов и гиперплазии фибробластов, активации апоптоза. Таким образом, перечисленные патогенетические факторы вначале на клеточном уровне, затем на полиорганном, способствуют процессам ремоделирования легких с деструкцией паренхимы

и развитию эмфиземы, а также вызывают структурно-функциональные изменения сердечной мышцы обоих желудочков, ухудшая течение ХСН [7, 8, 11, 12].

Современная терапия ХСН и ХОБЛ основывается на отечественных и международных рекомендациях, и на сегодняшний день нет прямых доказательств того, что больные ХОБЛ должны лечиться иначе при сопутствующей ХСН [10].

Проблема диагностики и лечения ХСН ишемического генеза и ХОБЛ в отдельности изучена достаточно полно. Однако определенные трудности представляет диагностика ХСН у больных с ХОБЛ, что обусловлено сходными клиническими симптомами. Поэтому для ранней диагностики ХСН в сочетании с ХОБЛ большое значение имеет исследование биохимического маркера – натрийуретического пептида: BNP или NT-proBNP [1, 3].

В настоящее время имеются единичные исследования, посвященные ведению больных с сочетанными формами коронарной, сердечной и дыхательной недостаточности. Исходя из вышеизложенного, патогенетически оправданно дополнительно к базисной терапии применение цитопротективной терапии, носящей мультисистемный характер. Наиболее изученным, испытанным в клинической практике, обладающим антиишемическим и плеiotропным эффектами является миокардиальный цитопротектор триметазидин [13, 14].

В проведенном исследовании мы оценили эффективность включения триметазидина (35 мг) в комплексную терапию ХСН у больных ИБС в сочетании с ХОБЛ. Триметазидин является первым миокардиальным цитопротектором и стал применяться в клинической практике с 1997 г. как препарат для метаболической терапии стабильной стенокардии, что в дальнейшем было подтверждено в рекомендациях европейского общества кардиологов в 2006 г. В реальной клинической практике имеется значительный опыт применения триметазидина в дозе 35 мг дважды в сут. Препарат характеризуется модифицированным высвобождением активного вещества, которое распределено равномерно в гидрофильном матриксе, что дает равномерное его поступление в кровоток и поддерживает антиишемическое действие в течение суток [13–15].

В настоящее время, благодаря результатам проведенных контролируемых клинических исследований, препарат входит в рекомендации Российского общества кардиологов, Европейского общества кардиологов (ЕОК), Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца (АКК/ААС) и др. в качестве антиангинального средства в терапии больных стабильной стенокардией разного возраста [1–3]. Триметазидин является обратимым конкурентным ингибитором 3-кетоацил-кофермента-А-тиолазы. Основной механизм его действия – увеличение толерантности клеток к ишемии за счет перевода метаболизма с окисления жирных кислот на окисление глюкозы, что является менее энергетически затратным и оптимизирует использование кислорода миокардом за счет усиления аэробного гликолиза. Подробно биохимические и клинические эффекты триметазидина широко представлены в периодической

печати [13, 14]. С современных позиций препарат характеризуется как многостаночник с многоплановым действием, включающий не только кардиопротективные, но и нейро-, нефропротективные эффекты.

В 2015 г. совет экспертов под руководством профессора Д.М. Аронова заключил, что метаболическая миокардиальная цитопротекция является неотъемлемым компонентом комплексного лечения больных со стабильной ИБС, независимо от механизма развития ишемии миокарда. При стабильной стенокардии триметазидин необходимо применять в качестве 2-й линии дополнительно к бета-адреноблокаторам или блокаторам кальциевых каналов в течение длительного времени для улучшения качества жизни. Рекомендуется применять препарат в составе комплексной терапии больным с симптомами стенокардии перед реваскуляризацией миокарда (АКШ, ЧТКА) и в послеоперационном периоде после перенесенного инфаркта миокарда, при ХСН с приступами стенокардии для усиления антиангинального эффекта, при ИБС в сочетании с СД [15].

Триметазидин 25 лет существует на фармацевтическом рынке и до настоящего времени не потерял своей актуальности. В настоящее время нет литературных данных об оценке эффективности и безопасности применения препарата у больных ХСН ишемического генеза в сочетании с ХОБЛ. В связи с изложенным проведено наше исследование.

Цель – изучение клинической эффективности применения триметазидина в составе комплексной терапии на качество жизни, показатели ишемии миокарда, внутрисердечной гемодинамики, ремоделирования сердца, тромбоцитарный гемостаз, реологические свойства крови, липидный спектр, уровень эндотелина-1, интенсивность перекисного окисления липидов и антиоксидантного статуса у пациентов с ХСН II–III функционального класса (ФК) на фоне ИБС в сочетании с ХОБЛ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании принимали участие 60 пациентов (41 мужчина и 19 женщин) в возрасте 45–75 (средний возраст $64,1 \pm 2,7$) лет с ХСН II–III ФК по NYHA на фоне постинфарктного кардиосклероза с фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) $\leq 45\%$ и ХОБЛ с ограничением воздушного потока 2–3-й степени (средне-тяжелого и тяжелого течения, GOLD) с дыхательной недостаточностью (ДН) I–II степени. Легочный процесс был вне обострения.

Критерии исключения: в исследование не включались больные, имевшие ХСН IV ФК, острый инфаркт миокарда в течение 6 мес., предшествующих включению в исследование, пороки сердца (врожденные и приобретенные), дилатационную и гипертрофическую кардиомиопатию, артериальную гипотонию с систолическим АД менее 90 мм рт. ст., обострение ХОБЛ, бронхиальную астму.

Пациенты поступали в стационар для подбора адекватной терапии и включались в исследование после добровольного подписания информированного согласия.

Исследование было простым, открытым, контролируемым и предварительно было одобрено локальным этическим комитетом больницы №52 ДЗ г. Москвы.

У включенных в исследование больных исходно проводились общепринятые методы исследования, согласно стандартам ведения пациентов с ХСН, ИБС и ХОБЛ.

В условиях стационара достигались стабилизация клинического состояния больного, положительный диурез, не возобновлялись приступы кардиальной астмы и возникла возможность эффективной терапии *per os*. На этом этапе методом случайной выборки пациенты распределялись в 2 группы. Характеристика пациентов перед включением в исследование представлена в *табл. 1*.

1-ю группу составили 30 больных, 22 мужчин и 8 женщин, в возрасте $64,2 \pm 4,3$ года, из них 24 (80%) – курильщики. Больные 1-й группы получали триметазидин 35 мг 2 раза в сут. в дополнение к комплексной терапии.

Небиволол (Небилет, «Берлин-Хеми/Менарини») титровался медленно с этапами титрования через 2 нед. начиная с 1,25 мг в сут. до клинически эффективной, средняя доза составила $5,2 \pm 2,4$ мг в сут. Лозартан (Козаар, «Мерк Шарп Доум», Великобритания–Нидерланды) назначался начиная с 12,5 мг в сут. путем титрования достигалась клинически эффективная средняя доза – $54,6 \pm 6,4$ мг в сут. Сердечные гликозиды назначались 11 больным (36%) с тахисистолической формой мерца-

● **Таблица 1.** Характеристика исследуемых групп

● **Table 1.** Characteristics of the study groups

Признак	1-я группа (n = 30)	2-я группа (n = 30)
Возраст, лет	$64,2 \pm 4,3$	$63,1 \pm 4,2$
Мужчины / женщины	22/8	19/11
Курильщики, n (%)	24 (80%)	22 (73%)
Индекс курящего человека, пачко-лет	$17,5 \pm 4,5$	$18,3 \pm 4,4$
ХСН II ФК, n (%)	18 (60%)	17 (57%)
ХСН III ФК, n (%)	12 (40%)	13 (43%)
Средняя величина ФК	$2,5 \pm 0,5$	$2,6 \pm 0,4$
Одышка I степени, n (%)	13 (43%)	14 (47%)
Одышка II степени, n (%)	17 (57%)	16 (53%)
Сред. величина одышки	$1,8 \pm 0,3$	$1,9 \pm 0,4$
Мерцат. аритмия, n (%)	11 (36%)	13 (43%)
Стенокардия II ФК, n (%)	6 (20%)	5 (17%)
Стенокардия III ФК, n (%)	3 (10%)	4 (13%)
АГ 1–2-й степени, чел. (%)	22 (73%)	21 (70%)
Прием ИГКС, n (%)	7 (23%)	8 (27%)
ХОБЛ II стадии, n (%)	18 (60%)	17 (57%)
ХОБЛ III стадии, n (%)	12 (40%)	13 (43%)
Длительность ХСН, лет	$18,3 \pm 6,4$	$20,5 \pm 5,2$
ФВЛЖ, %	$35,5 \pm 1,2$	$36,2 \pm 1,9$

тельной аритмии. ИГКС получали 7 больных в стабильно низких дозах. Стенокардия II–III ФК была определена у 9 (30%) больных.

2-я группа (контрольная) – 30 человек, средний возраст $63,1 \pm 4,2$ года, 19 мужчин и 11 женщин, из них 22 (73%) были курильщиками, которым назначалась стандартная терапия ИБС и ХОБЛ без добавления триметазидина. Невиволол к концу периода титрования больные получали в средней дозе $5,7 \pm 2,2$ мг в сут. Средняя доза лозартана составила – $52,4 \pm 5,8$ мг в сут. Дигоксин получали 13 больных (43%) с тахисистолической формой мерцательной аритмии. Стенокардию II–III ФК имели 9 (30%) человек. ИГКС получали 8 (26%) больных.

По показаниям в обеих группах при синдроме задержки жидкости назначались диуретики (фуросемид, торасемид, верошпирон или эплеренон), пролонгированные нитраты при стенокардии, статины, дезагреганты (аспирин по показаниям).

Базисную терапию ХОБЛ проводили всем пациентам назначением тиотропиума бромид (Спирива, Boehringer Ingelheim) в дозе 18 мкг в сут. через ханди-хайлер ингаляционно, эффективность и безопасность которого доказана в глобальном, продолжительном 4-летнем исследовании UPLIFT. Согласно рекомендациям ОССН (2021) и GOLD (2021) назначение пролонгированных антихолинергических препаратов имеет преимущества у больных ХОБЛ в сочетании с ХСН.

Больные обеих групп исходно по основным характеристикам не отличались, что позволило сравнивать их в дальнейшем. Период наблюдения составлял 6 месяцев.

Клиническая эффективность различных схем терапии изучалась на основании динамики ФК ХСН. Толерантность к физической нагрузке определялась в пробе с 6-минутной ходьбой (ТШХ). Качество жизни пациентов с ХСН оценивалось с помощью опросника Миннесотского Университета (MLHFQ), шкалы оценки клинического состояния при ХСН (ШОКС в модификации В.Ю. Мареева), респираторного опросника Госпиталя Св. Георгия (SGRQ).

Исследование параметров центральной гемодинамики, ремоделирования ЛЖ осуществлялось на аппарате VOLUSON 730 Expert (General Electric, США) с использованием двухмерной (В-режим), одномерной (М-режим) эхокардиографии и доплерографии.

Оценка функции внешнего дыхания (ФВД) проводилась на спирометре открытого типа Spiro USB, работающего с компьютерной программой Spida 5.

Для оценки эпизодов ишемии миокарда проводилось суточное мониторирование ЭКГ на портативном регистраторе ЭКГ и АД (СМАД) (осциллометрическим методом) CardioTens (Meditech, Венгрия). Ишемия диагностировалась как последовательность изменений ЭКГ, включающих в себя горизонтальную депрессию сегмента ST $\geq 0,1$ мВ длительностью не менее 1 минуты.

По данным СМАД оценивались среднесуточные показатели систолического (САД), диастолического (ДАД) АД на фоне проводимой терапии с целью избежания гипотензивных реакций на проводимую терапию гемодинамически значимыми препаратами, временной гипертонический

индекс (ВГИ) САД и ДАД, вариабельность САД и ДАД, суточный индекс САД и ДАД.

Тромбоцитарный гемостаз изучался по турбодиметрическому методу G. Born в модификации В.Г. Лычева, вычислялся суммирующий индекс по М.А. Howard и соавт. Определялась агрегация тромбоцитов: спонтанная и индуцированная АДФ в конечной концентрации 2мкМ («Реанал», Венгрия).

Реологические свойства крови и плазмы определялись на вискозиметре ротационного типа АКР-2 (АОЗТ «Мелт», Россия). Измерение вязкости крови проводилось на скоростях сдвига 200 об/с, 100 об/с и 20 об/с.

Показатели липидного спектра крови определяли ферментативным методом на биохимическом анализаторе CA-400 (FurunoElectric, Япония), реагенты DiaSys (Германия).

О вазоконстрикторной функции эндотелия судили по уровню ЭТ-1 высокочувствительным методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием реактивов ELISA (США). Для определения использовался планшетный иммуноферментный ридер «Униплан» (Россия).

Степень выраженности процессов оксидативного стресса оценивалась по содержанию МДА в образцах венозной крови по методу Гончаренко М.С. и соавт.

Активность супероксиддисмутазы (СОД) и общего антиоксидантного статуса (ОАК) определяли на многоканальном приборе-анализаторе Sapphir (Япония) с наборами реактивов Ransod (Англия) и Randox (Англия) соответственно.

Для оценки динамики состояния окислительного баланса нами рассчитывался индекс окислительной устойчивости (ИОУ) плазмы по формуле: $ИОУ = СОД / МДА$.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ STATISTICA 7.0 (StatSoft, США).

Описание изучаемых параметров в группах производилось путем расчета средних значений и стандартной ошибки. Парные групповые сравнения проводились непараметрическим методом Mann-Whitney и параметрическими методами с использованием t критерия для относительных величин. За величину значимости различий принято $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Назначенная терапия хорошо переносилась больными. Отказов от приема препаратов не было. За время наблюдения в обеих группах отмечались улучшение клинического течения заболевания, качества жизни, увеличение толерантности к физической нагрузке, уменьшение ФК ХСН, однако положительная динамика показателей была более выраженной в 1-й группе на фоне сочетанного применения триметазидина с комплексной терапией и носила достоверный характер (табл. 2).

При анализе динамики показателей качества жизни хотелось бы обратить внимание на характер изменений на основании опросника SGRQ, который достоверно улучшился во всех группах наблюдения, более значимо в 1-й группе, только в разделе «активность» ($p < 0,05$), относящейся к физической активности, которая вызывает одышку или ограничивается таковой. Что касается оценки

● **Таблица 2.** Динамика клинических показателей у пациентов с ХСН II–III функционального класса в сочетании с ХОБЛ на фоне терапии ($M \pm sd \Delta$, %)

● **Table 2.** Changes in clinical scores in patients with functional class II–III CHF combined with COPD on therapy ($M \pm sd \Delta$, %)

Показатель	1-я группа (n = 30)		2-я группа (n = 30)	
	Исходно	Через 6 мес. (Δ , %)	Исходно	Через 6 мес. (Δ , %)
ФК ХСН (NYHA)	2,5 $\pm$ 0,3	-25*	2,4 $\pm$ 0,2	-19,3*
Ср. величина одышки (MRC)	1,8 $\pm$ 0,3	-19,2*	1,9 $\pm$ 0,4	-16,4*
Качество жизни (MLHFQ), баллы	64 $\pm$ 5,2	-28,7*	63 $\pm$ 6,1	-24*
ШОКС, баллы	6,9 $\pm$ 1,3	-39,2*	6,7 $\pm$ 1,4	-34,8*
Средний балл по SGRQ	72,4 $\pm$ 4,6	-27,5*	69 $\pm$ 5,2	-19,6*
ТШХ, метры	300 $\pm$ 30	+39,2*	315 $\pm$ 25	+34,4*

Примечание. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ – достоверность изменений относительно исходных значений.

разделов «симптомы» и «влияние», то они имели только тенденцию к уменьшению в обеих группах наблюдения.

К концу наблюдения в 1-й группе на фоне приема триметазидина, небиволола и лозартана достоверно уменьшились систолическое и диастолическое АД на 9,5 и 8,2% соответственно, при этом средние показатели не выходили за пределы нормальных значений, что важно у больных с ХСН, склонных к гипотонии.

По данным суточного мониторирования ЭКГ эпизоды ишемии миокарда исходно зарегистрированы в 1-й группе у 24 (80%) больных, во 2-й группе у 19 (63%) больных. В 1-й группе через 6 мес. отмечалось достоверное уменьшение количества и продолжительности эпизодов ишемии миокарда на 34 и 39% соответственно. В контрольной группе динамика указанных показателей составила 28 и 32%. Полученные результаты подтверждают антиишемический эффект проводимой терапии, связанный с метаболическими эффектами триметазидина; лозартана с его вазопротективными свойствами за счет уменьшения гиперплазии и пролиферации гладкомышечных клеток, улучшения функции эндотелия в результате снижения активности АТII, альдостерона, вазопрессина, повышения активности простагландинов и предсердно-натрийуретического фактора. Дополнительный вклад внес селективный небиволол с бета-1-блокирующей активностью, со способностью модулировать оксид азота, обладающий антиишемическими, вазодилатирующими и антипролиферативными эффектами.

По результатам ЭХО-КГ у больных ИБС в сочетании с ХОБЛ наблюдаются выраженные процессы дезадаптивного ремоделирования обоих желудочков, снижение сократительной функции миокарда ЛЖ. При прогрессировании ХСН у больных с кардиопульмональной патологией еще больше нарастает нагрузка на сердце, обусловленная повышением ОПСС, сопротивления легочных и коронарных сосудов, что приводит к дальнейшей гипертрофии миокарда [9]. Прогрессирующая альвеолярная гипоксия выступает как самостоятельный фактор формирования

легочной гипертензии. Кроме того, гиперинфляция легких при ХОБЛ связана со снижением конечно-диастолического наполнения ЛЖ и тем самым приводит к снижению толерантности к физической нагрузке, повышению частоты сердечно-сосудистых осложнений и смертности [9, 11].

К концу периода наблюдения в 1-й группе терапия триметазидином с небивололом и лозартаном привела к улучшению показателей внутрисердечной гемодинамики, индекса массы миокарда ЛЖ (ИММ), повышению сократительной функции ЛЖ, интегральным показателем которой является ФВЛЖ, которая возросла в среднем на 21%, по сравнению с контролем (17,5%); уменьшилась выраженность легочной гипертензии на 18%, а в контрольной группе – на 16,7%, что свидетельствует о способности триметазидина оказывать влияние на метаболические процессы в миокарде и улучшать его структурно-функциональное состояние (табл. 3).

Таким образом, триметазидин с небивололом и лозартаном приводит к более выраженному положительному влиянию на показатели центральной и периферической гемодинамики, повышает ФВЛЖ, уменьшает процессы ремоделирования сердца, снижает давление в легочной артерии по сравнению со 2-й группой больных, не принимавших триметазидин.

В обеих группах больных ХСН в сочетании с ХОБЛ были резко снижены максимальные объемные скорости (МОС) выдоха, что свидетельствует об обструкции как центральных, так и периферических дыхательных путей. Кроме того, отмечалось снижение жизненной емкости легких (ЖЕЛ), что может быть обусловлено рестриктивными процессами в легких.

При оценке динамики показателей ФВД в обеих группах под влиянием терапии наблюдалось их улучшение, однако в 1-й группе отмечалась более выраженная положительная динамика основных параметров ФВД. Так, прирост ОФВ1 в 1-й группе составил 12,5%, а во 2-й группе – 10,1% (табл. 4).

Положительная динамика показателей ФВД по данным спирометрии на фоне приема триметазидина, бета-блокатора и блокатора РААС, титропиума бромида, по-видимому, обусловлена коррекцией бронхообструктивного синдрома и снижением давления в легочной артерии, вазо- и кардиопротективными эффектами, что приводит к улучшению капиллярно-альвеолярных взаимоотношений и повышению эластичности бронхолегочной ткани. Однако в обеих группах наблюдения величины ФЖЕЛ и ОФВ1 не достигли нормальных значений, что указывает на необратимость патологических процессов в дыхательной системе при ХОБЛ.

Исходно в обеих группах наблюдения отмечались неблагоприятные сдвиги оксидантно-антиоксидантного баланса. ЭТ-1 и МДА были повышены, в то время как СОД и ОАС оказались значительно ниже нормальных показателей, что, естественно, обусловило низкий ИОУ в обеих группах к началу терапии. Достоверных различий в исследуемых группах в исходном состоянии уровня эндотелина-1 и показателей оксидантно / антиоксидантной систем получено не было ($p > 0,05$).

● **Таблица 3.** Изменение показателей гемодинамики и процессов ремоделирования у пациентов с ИБС и ХОБЛ с ХСН II–III функционального класса на фоне лечения ($M \pm sd$)

● **Table 3.** Changes in hemodynamic and remodeling process indices in patients with CAD and COPD with functional class II–III CHF on treatment ($M \pm sd$)

Показатель	1-я группа (n = 30)		2-я группа (n = 30)	
	Исходно	Через 6 мес. (Δ , %)	Исходно	Через 6 мес. (Δ , %)
ИКДО, мл/м ²	125,4 $\pm$ 9,4	-19,3*	124,2 $\pm$ 10,3	-16,8*
ИКСО, мл/м ²	82,0 $\pm$ 7,5	-24,5*	83,4 $\pm$ 8,3	21,4*
ФВ ЛЖ, %	34,5 $\pm$ 1,2	+21*	36,2 $\pm$ 1,9	+17,5*
ПЖ, мм	3,02 $\pm$ 0,01	-9,3*	3,08 $\pm$ 0,03	-6,5*
ИММ ЛЖ, г/м ²	134,8 $\pm$ 8,6	-14,5*	136,3 $\pm$ 10,1	-12,3*
сДЛА, мм рт. ст.	24,5 $\pm$ 0,4	-18**	25,8 $\pm$ 0,4	-16,7*
ОПСС, дин*с/см ⁵	1671,9 $\pm$ 169	-19*	1648,1 $\pm$ 159	-16*

Примечание. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ – достоверность изменений относительно исходных значений.

● **Таблица 4.** Динамика показателей функции внешнего дыхания на фоне терапии ($M \pm sd$)

● **Table 4.** Changes in pulmonary function test results during therapy ($M \pm sd$)

Показатель (%)	1-я группа (n = 30)		2-я группа (n = 30)	
	Исходно	Через 6 мес. (Δ , %)	Исходно	Через 6 мес. (Δ , %)
ФЖЕЛ, % от долж.	64,4 $\pm$ 3,2	+7,8*	64,5 $\pm$ 2,9	+7,2
МОС 25, % от долж.	63,2 $\pm$ 3,1	+10,2*	64,1 $\pm$ 3,3	+9,4*
МОС 50, % от долж.	52,6 $\pm$ 3,2	+11,4*	53,6 $\pm$ 2,1	+10,8*
МОС 75, % от долж.	39,5 $\pm$ 2,6	+28,5*	42,7 $\pm$ 2,2	+27,4*
ОФВ1, % от долж.	44,2 $\pm$ 3,2	+12,5*	43,8 $\pm$ 1,5	+10,1*
ОФВ1 / ФЖЕЛ, %	68,1 $\pm$ 2,3	-1,1	67,0 $\pm$ 2,5	-1,4

Примечание. * $p < 0,05$ – достоверность изменений относительно исходных значений.

Изменения показателей функции эндотелия в обеих группах наблюдения на фоне проводимой терапии представлены в табл. 5.

В результате исследования было установлено, что включение триметазидина в составе терапии приводит к достоверному и более выраженному, по сравнению с контрольной группой, улучшению параметров перекисного окисления липидов и активности антиоксидантной системы, влияя на эндотелиальную функцию, с уменьшением концентрации вазоконстриктора ЭТ-1. Выявленные положительные эффекты в общем антиоксидантном статусе приводят к улучшению метаболических эффектов в миокарде и сосудах, обеспечивая плейотропные действия.

Оценка исходных показателей агрегации тромбоцитов и вязкостных свойств крови продемонстрировала грубые нарушения системы гемостаза и реологии крови. Через 6 мес. наблюдения произошли положительные

изменения в динамике изучаемых показателей, представленные в *табл. 6*.

Через 6 мес. комплексной терапии в 1-й группе с включением триметазидина отмечено достоверное, по сравнению со 2-й группой, снижение исходно повышенной спонтанной и индуцированной агрегационной активности тромбоцитов на 43,4 и 34,3% соответственно.

Вязкость крови на больших и средних скоростях сдвига (200 и 100 об/с), характеризующая состояние текучести в артериях крупного и среднего калибра, изначально умеренно повышенная, в 1-й группе достоверно уменьшилась на 22,8 и 22,3% соответственно. Во 2-й группе

● **Таблица 5.** Изменения показателей функции эндотелия ($M \pm sd$) у пациентов с ХСН ишемического генеза и ХОБЛ на фоне терапии

● **Table 5.** Changes in endothelial function test results ($M \pm sd$) in patients with CHF of ischemic genesis and COPD on therapy

Показатель	1-я группа (n = 30)		2-я группа (n = 30)		p 1–2
	Исходно	Через 6 мес. (Δ , %)	Исходно	Через 6 мес. (Δ , %)	
ЭТ-1, мг/мл	7,9	-38**	8,3	-29*	<0,05
МДА, моль/л	24,4 $\pm$ 4,1	-48**	23,8 $\pm$ 3	-40*	<0,05
СОД, ЕД/г гемоглобина	846,6 $\pm$ 43	+15,5*	823 $\pm$ 38,2	+11,6*	<0,05
ОАС ммол/л	1,4 $\pm$ 0,3	+18,2*	1,3 $\pm$ 0,2	+14,6*	<0,05
ИОУ	35 $\pm$ 5,1	+122***	34,6 $\pm$ 5,3	94***	<0,01

Примечание. *p < 0,05, **p < 0,01 относительно исходных значений.

● **Таблица 6.** Изменения коагулологических и реологических показателей у пациентов с ХСН и ХОБЛ на фоне терапии

● **Table 6.** Changes in coagulologic and rheological values in patients with CHF and COPD on therapy

Показатели	1-я группа (n = 30)		2-я группа (n = 30)		p 1–2
	Исходно	Через 6 мес. (Δ , %)	Исходно	Через 6 мес. (Δ , %)	
Спонтанная агрегация, %	36,2 $\pm$ 3,4	-43,4**	34,4 $\pm$ 1,3	-35,6*	<0,05
Агрегация, индуцированная АДФ (2 мкМ), %	92,8 $\pm$ 3,5	-34,3*	90 $\pm$ 2,6	-29,6*	<0,05
Вязкость крови при 200 об/с	5,8 $\pm$ 0,3	-22,8*	5,7 $\pm$ 0,4	-18,2*	<0,05
Вязкость крови при 100 об/с	6,1 $\pm$ 0,2	-22,3*	6,3 $\pm$ 0,3	-15,2*	<0,05
Вязкость крови при 20 об/с	9,1 $\pm$ 0,4	-25,2*	9,4 $\pm$ 0,4	-21,4*	<0,05
Индекс агрегации эритроцитов	1,53 $\pm$ 0,04	-13,4*	1,52 $\pm$ 0,03	-11,2*	>0,05
Индекс деформируемости эритроцитов	1,07 $\pm$ 0,03	+5,6	1,06 $\pm$ 0,02	+4,6	>0,05

Примечание. *p < 0,05, **p < 0,01 относительно исходных значений.

отмечалось менее выраженное уменьшение этих показателей: на 18,2 и 15,2% соответственно. На скорости сдвига 20 оборотов в секунду, характеризующей состояние микроциркуляторного русла, исходно в обеих группах отмечалось существенное увеличение вязкости крови. После 6 мес. лечения в 1-й группе произошло более выраженное уменьшение этого показателя (25,2%). Одновременно наблюдалось достоверное улучшение исходно нарушенных показателей агрегации эритроцитов на 13,4%. Увеличилась деформируемость эритроцитов на 5,6%, что, по-видимому, связано с улучшением вязко-эластических свойств мембран клеток. Однако в целом показатели вязкости крови не достигли нормальных величин ни на одной из скоростей сдвига. Изменения агрегационной активности тромбоцитов и реологических свойств крови, вероятно, можно объяснить как улучшением показателей центральной гемодинамики, так и антиагрегационными эффектами небиволола и лозартана, благоприятно влияющими на плазменный и сосудистый гемостаз за счет вазопротективного действия и синергизма с триметазидином [16, 17].

У всех больных нами исследовалась динамика липидного спектра, представленная в *табл. 7*. Исходно у всех больных были нарушены липидные показатели.

К окончанию периода наблюдения ни в одной из групп не выявлено значимых изменений липидного профиля. Однако в 1-й группе наблюдалась благоприятная тенденция в виде снижения общего холестерина (ОХС) на 9,6%, ТГ, ЛПОНП и ЛПНП на 7,2, 3,3 и 11,4% соответственно, повысилось содержание ЛПВП на 8,1%. Во 2-й группе отмечалась тенденция к изменениям показателей липидов крови. Уровень ОХС, ЛПНП и ЛПОНП снизился на 4,2, 3,1 и 2,4% соответственно, ЛПВП и триглицериды остались без изменений. Таким образом, отсутствие негативных изменений липидного спектра у больных ИБС с исходным нарушением липидного обмена и получающих постоянную терапию диуретиками мы сочли проявлением благоприятного влияния триметазидина, обладающего и антиатеросклеротическими эффектами [17].

● **Таблица 7.** Изменения липидного спектра ($M \pm sd$) у пациентов с ХСН на фоне ИБС в сочетании с ХОБЛ через 6 мес. терапии

● **Table 7.** Changes in the lipid spectrum ($M \pm sd$) in CHF patients with underlying CAD combined with COPD after 6-month therapy

Показатели	1-я группа (n = 30)		2-я группа (n = 30)		p 1–2
	Исходно	Δ %	Исходно	Δ %	
ОХС (мг), %	254,6 $\pm$ 12,7	-9,6*	256,4 $\pm$ 12,8	-6,4	<0,05
ТГ (мг), %	221,1 $\pm$ 14,3	-7,2	224,2 $\pm$ 13,1	-4,3	<0,05
ЛПНП (мг), %	174,3 $\pm$ 15,4	-12,4*	176,2 $\pm$ 13,5	-8,4	<0,05
ЛПОНП (мг), %	46,2 $\pm$ 3,2	-3,3	44,6 $\pm$ 2,3	-2,7	<0,05
ЛПВП (мг), %	38,1 $\pm$ 3,3	10,6*	39,2 $\pm$ 3,8	6,7	>0,05
ИА	5,1 $\pm$ 0,6	-9,7	4,9 $\pm$ 0,5	-8,6	>0,05

Примечание. *p < 0,05 относительно исходных значений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Включение триметазидина в состав комплексной терапии ХСН II–III ФК ишемического генеза со сниженной ФВЛЖ $\leq 45\%$ и ХОБЛ приводит к плейотропным эффектам, повышает эффективность лечения, улучшая клиническое состояние больных, их качество жизни, повышая толерантность к физической нагрузке, уменьшает количество и продолжительность эпизодов ишемии миокарда, способствует улучшению показателей центральной и периферической гемодинамики, параметров структурно-функционального состояния сердца, уменьшает выраженность легочной гипертензии, улучшает показатели функции внешнего дыхания, стабилизирует оксидантно-антиоксидантную систему, положительно влияет на спон-

танную и индуцированную агрегацию тромбоцитов, реологические свойства крови и на липидный обмен.

Необходимы дальнейшие исследования по влиянию триметазидина на смертность и течение заболеваний с ишемическим синдромом и коморбидностью. Лекарственные препараты, которые способны прервать или уменьшить каскад неблагоприятных метаболических реакций, вызванных ишемией, и объединенные названием «цитопротекторы», оказывают защитное действие на миокард, оказывают плейотропные эффекты и имеют несомненные перспективы в реальной клинической практике.

Поступила / Received 05.10.2022

Поступила после рецензирования / Revised 27.10.2022

Принята в печать / Accepted 28.10.2022

Список литературы / References

1. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Бергамбекова Ю.Л., Васюк Ю.А., Грганеева А.А. и др. Клинические рекомендации ОССН-РКО-РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(6):8–158. <https://doi.org/10.18087/cardio.2475>.
2. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Бергамбекова Ю.Л., Васюк Ю.А., Грганеева А.А. et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnostic, prevention and treatment. *Kardiologiya*. 2018;58(6):8–158. (In Russ.) <https://doi.org/10.18087/cardio.2475>.
3. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С. Клинические рекомендации Российского респираторного общества: алгоритм ведения больных хронической обструктивной болезнью легких. *Терапия*. 2017;4(14):102–106. Режим доступа: <https://therapy-journal.ru/archive/article/35046>.
4. Avdeev S.N., Aysanov Z.R., Belevsky A.S. Clinical guidelines of Russian respiratory society. Algorithm for the management of patient with COPD. *Therapy*. 2017;4(14):102–106. (In Russ.) Available at: <https://therapy-journal.ru/archive/article/35046>.
5. Agusti A., Vogelmeier C., Papi A., Beasley R., Pavord I., Celli B.R. et al. GOLD 2021. *Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD*, 2021. Available at: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20_WMV.pdf.
6. Campo G., Pavalasini R., Malagù M., Mascetti S., Biscaglia S., Ceconi C. et al. Chronic obstructive pulmonary disease and ischemic heart disease comorbidity: overview of mechanisms and clinical management. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2015;29(2):147–157. <https://doi.org/10.1007/s10557-014-6569-y>.
7. O'Kelly N., Robertson W., Smith J., Dexter J., Carroll-Hawkins C., Ghosh S. Short-term outcomes in heart failure patients with chronic obstructive pulmonary disease in the community. *World J Cardiol*. 2012;4(3):66–71. <https://doi.org/10.4330/wjc.v4.i3.66>.
8. Selvaraj C.L., Gurm H.S., Gupta R., Ellis S.G., Bhatt D.L. Chronic obstructive pulmonary disease as a predictor of mortality in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2005;96(6):756–759. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2005.05.016>.
9. Wouters E.F., Creutzberg E.C., Schols A.M. Systemic effects in COPD. *Chest*. 2002;121(5 Suppl):127S–130S. https://doi.org/10.1378/chest.121.5_suppl.127S.
10. Григорьева Н.Ю., Кузнецов А.Н., Шарабрин Е.Г. Место хронической обструктивной болезни легких в развитии сердечно-сосудистого континуума. *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2012;2(64):120–122. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18419006>.
11. Григорьева Н.Ю., Кузнецов А.Н., Шарабрин Е.Г. Role of chronic obstructive pulmonary disease in development of the cardiovascular continuum. *Russian Heart Journal*. 2012;2(64):120–122. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18419006>.
12. Евдокимов В.В., Евдокимова А.Г., Федорова Т.В., Теблов К.И. Особенности лечения больных с кардиопульмональной патологией. *Медицинский алфавит*. 2016;2(16):46–50. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26733479>.
13. Evdokimov V.V., Evdokimova A.G., Fedorova T.V., Tebloev K.I. Features of structural and functional changes in the cardiovascular system and their correction in patients with chronic heart failure in combination with cardiopulmonary pathology. *Medical Alphabet*. 2016;2(16):46–50. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26733479>.
14. Айсанов З.Р., Чучалин А.Г., Калманова Е.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких и сердечно-сосудистая коморбидность. *Кардиология*. 2019;59(8S):24–36. <https://doi.org/10.18087/cardio.2572>.
15. Aisanov Z.R., Chuchalin A.G., Kalmanova E.N. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular comorbidity. *Kardiologiya*. 2019;59(8S):24–36. (In Russ.) <https://doi.org/10.18087/cardio.2572>.
16. Евдокимов В.В., Евдокимова А.Г., Юшук Е.Н. Особенности клинико-функциональных изменений у больных ХСН ишемического генеза в сочетании с ХОБЛ. *ПМЖ*. 2019;12(8):8–13. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Osobennosti_kliniko-funktsionalnykh_izmeneniy_u_bolnykh_s_HSN_ishemicheskogo_genez_a_v_sochetanii_s_HOBL.
17. Evdokimov V.V., Evdokimova A.G., Yushuk E.N. Characteristics of clinical and functional changes in patients with ischemic CHF with concomitant COPD. *RMJ*. 2019;12(8):8–13. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Osobennosti_kliniko-funktsionalnykh_izmeneniy_u_bolnykh_s_HSN_ishemicheskogo_genez_a_v_sochetanii_s_HOBL.
18. Остроумова О.Д., Кочетков А.И. Хроническая обструктивная болезнь легких и коморбидные сердечно-сосудистые заболевания: взгляд с позиций рекомендаций. *Consilium Medicum*. 2018;20(1):54–61. https://doi.org/10.26442/2075-1753_2018.1.54-61.
19. Ostroumova O.D., Kochetkov A.I. Chronic obstructive pulmonary disease and comorbid cardiovascular disease: in the context of guidelines. *Consilium Medicum*. 2018;20(1):54–61. (In Russ.) https://doi.org/10.26442/2075-1753_2018.1.54-61.
20. Ларина В.Н. Мультисистемный эффект цитопroteкции. *Consilium Medicum*. 2021;23(1):93–98. <https://doi.org/10.26442/20751753.2021.1.200732>.
21. Larina V.N. Multisystem effect of cytoprotection. *Consilium Medicum*. 2021;23(1):93–98. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20751753.2021.1.200732>.
22. Сизова Ж.М., Владимиров С.К. Современные возможности миокардиальной цитопroteкции в лечении больных ишемической болезнью сердца. *Медицинский совет*. 2016;13(3):38–43. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-13-38-43>.
23. Sizova Z.M., Vladimirov S.K. Modern peculiarities of myocardial cytoprotection in therapy of ischemic heart disease patients. *Meditsinskiy Sovet*. 2016;13(3):38–43. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-13-38-43>.
24. Аронов Д.М. Консенсус экспертов о роли и месте миокардиального цитопротектора триметазидина (Предуктал MB) в терапии больных с хроническими формами ишемической болезни сердца. *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2015;14(4):256–260. <https://doi.org/10.18087/rhj.2015.4.2147>.
25. Aronov D.M. Expert consensus on the role and place of a myocardial cytoprotector, trimetazidine (Preductal MB), in treatment of patients with chronic forms of ischemic heart disease. *Russian Heart Journal*. 2015;14(4):256–260. (In Russ.) <https://doi.org/10.18087/rhj.2015.4.2147>.
26. Евдокимов В.В., Юшук Е.Н., Евдокимова А.Г., Стрюк Р.И. Эффективность и безопасность длительного применения пролонгированных бронходилататоров у больных с кардиопульмональной патологией и хронической сердечной недостаточностью. *Consilium Medicum*. 2019;21(5):78–83. <https://doi.org/10.26442/20751753.2019.5.190433>.
27. Evdokimov V.V., Yushuk E.N., Evdokimova A.G., Stryuk R.I. Efficacy and safety of long-term use of prolonged bronchodilators in patients with cardiopulmonary pathology and chronic heart failure. *Consilium Medicum*. 2019;21(5):78–83. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20751753.2019.5.190433>.
28. Bonten T.N., Plazier C.E., Snoep J.J., Stijnen T., Dekkers O.M., van der Bom J.G. Effect of β -blockers on platelet aggregation: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;78(5):940–949. <https://doi.org/10.1111/bcp.12404>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Евдокимова А.Г.**

Концепция и дизайн исследования – **Евдокимова А.Г., Евдокимов В.В.**

Написание текста – **Евдокимова А.Г., Евдокимов В.В.**

Сбор и обработка материала – **Евдокимов В.В., Кувырдина Н.О.**

Обзор литературы – **Евдокимова А.Г.**

Перевод на английский язык – **Евдокимов В.В.**

Анализ материала – **Евдокимова А.Г., Стрюк Р.И.**

Статистическая обработка – **Евдокимов В.В., Кувырдина Н.О.**

Редактирование – **Лобанова Е.Г.**

Утверждение окончательного варианта статьи – **Евдокимова А.Г., Евдокимов В.В.**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Anna G. Evdokimova, Vladimir V. Evdokimov**

Study concept and design – **Anna G. Evdokimova, Vladimir V. Evdokimov**

Text development – **Anna G. Evdokimova, Vladimir V. Evdokimov**

Collection and processing of material – **Vladimir V. Evdokimov, Natalia O. Kuvyrdina**

Literature review – **Anna G. Evdokimova**

Translation into English – **Vladimir V. Evdokimov**

Material analysis – **Anna G. Evdokimova, Raisa I. Stryuk**

Statistical processing – **Vladimir V. Evdokimov, Natalia O. Kuvyrdina**

Editing – **Elena G. Lobanova**

Approval of the final version of the article – **Anna G. Evdokimova, Vladimir V. Evdokimov**

Информация об авторах:

Евдокимова Анна Григорьевна, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; aevdokimova@rambler.ru

Евдокимов Владимир Вячеславович, д.м.н., профессор кафедры клинической функциональной диагностики, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; vvevdokimov@rambler.ru

Стрюк Раиса Ивановна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; rstryuk@list.ru

Лобанова Елена Георгиевна, д.м.н., профессор кафедры фармакологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; e.g.lobanova@mail.ru

Кувырдина Наталья Олеговна, к.м.н., заведующий терапевтическим отделением, Городская клиническая больница №52; 123182, Россия, Москва, ул. Пехотная, д. 3; Mdvikasol@gmail.com

Information about the authors:

Anna G. Evdokimova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Internal Diseases, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; aevdokimova@rambler.ru

Vladimir V. Evdokimov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Clinical Functional Diagnostics, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; vvevdokimov@rambler.ru

Raisa I. Stryuk, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Internal Diseases, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; rstryuk@list.ru

Elena G. Lobanova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Pharmacology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; e.g.lobanova@mail.ru

Natalia O. Kuvyrdina, Cand. Sci. (Med.), Head of the Therapeutics Department, City Clinical Hospital No. 52; 3, Pekhotnaya St., Moscow, 123182, Russia; Mdvikasol@gmail.com