

# Эффективность триметазида и сулодексида у больных с микроваскулярной стенокардией

Светлана Афанасьевна Болдуева, Ирина Анатольевна Леонова,  
Ольга Владимировна Захарова\*

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова  
Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Несмотря на достигнутые успехи в диагностике микроваскулярной стенокардии (МВС), эффективная патогенетическая терапия заболевания не разработана.

**Цель.** Изучить влияние триметазида и сулодексида в составе медикаментозной терапии на клинические проявления, переносимость физических нагрузок, качество жизни, перфузию миокарда и эндотелиальную функцию у больных МВС.

**Материал и методы.** Обследовано 90 пациентов с МВС, сформированы 3 группы. Первая (контрольная; n=30) получала стандартную антиангинальную терапию. Вторая группа (лекарственного воздействия; n=30) получала стандартную терапию и сулодексид по 1 ампуле 600 лекарственных единиц (ЛЕ) внутримышечно 10 дней, затем по 1 капсуле 250 ЛЕ 2 р/сут. Третья группа (лекарственного воздействия; n=30) получала стандартную терапию и дополнительно триметазидин МВ 35 мг 2 р/сут. Исходно и через 3 мес после начала лечения пациентам повторно были выполнены клиническая оценка функционального класса стенокардии, характера болевого синдрома и качества жизни с помощью Сизлского опросника, нагрузочный (тредмил) тест, позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с пробами (холодовая и тест с аденозинтрифосфатом натрия), периферическая артериальная тонометрия (ПАТ).

**Результаты.** Через 3 мес улучшение клинической картины, качества жизни и показателей стресс-теста наблюдалось только среди пациентов групп лекарственного воздействия, наиболее выраженные в группе 3. У данной группы больных отмечалось статистически значимое увеличение миокардиального кровотока (с  $86,2 \pm 29,7$  до  $129,5 \pm 41,0$  мл/100г/мин,  $p < 0,05$  для передней межжелудочковой артерии; с  $93,3 \pm 30,5$  до  $131,7 \pm 32,7$  мл/100г/мин,  $p < 0,05$  для огибающей артерии; с  $91,3 \pm 30,4$  до  $135,9 \pm 41,1$  мл/100г/мин,  $p < 0,05$  для правой коронарной артерии), коронарного резерва по данным ПЭТ, а также улучшение эндотелиальной функции: повышение коронарного резерва эндотелий-зависимой вазодилатации и индекса реактивной гиперемии по данным ПАТ (с  $1,44 \pm 0,14$  до  $1,73 \pm 0,18$ ;  $p < 0,001$ ).

**Заключение.** У пациентов с МВС, помимо стандартной антиангинальной терапии получавших триметазидин, отмечалось улучшение клинической картины, качества жизни, перфузии миокарда и функции эндотелия.

**Ключевые слова:** микроваскулярная стенокардия, диагностика, лечение, триметазидин, сулодексид.

**Для цитирования:** Болдуева С.А., Леонова И.А., Захарова О.В. Эффективность триметазида и сулодексида у больных с микроваскулярной стенокардией. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(3):363-369. DOI:10.20996/1819-6446-2020-06-12

## Efficacy of Trimetazidine and Sulodexide in Patients with Microvascular Angina

Svetlana A. Boldueva, Irina A. Leonova, Olga V. Zakharova\*  
North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov  
Kirochnaya ul. 41, St-Petersburg, 191015 Russia

**Background.** Despite the progress in the diagnostics of microvascular angina (MA) there is no effective pathogenetic therapy.

**Aim.** To study the effect of trimetazidine and sulodexide as a part of drug therapy on clinical manifestations, exercise tolerance, quality of life, myocardial perfusion and endothelial function in patients with MA.

**Material and methods.** Patients with MA (n=90) were included into the study and randomized into 3 groups. Patients of the first group (control; n=30) received standard antianginal therapy. The second group (treatment group; n=30) received standard therapy and sulodexide (1 ampoule of 600 IU intramuscularly for 10 days, then 1 capsule of 250 IU, 2 times a day). Patients of the third group (treatment group; n=30) received standard therapy and trimetazidine with modified release 35 mg 2 times a day. Evaluation of angina symptoms and quality of life by the Seattle Questionnaire, stress (treadmill) test, positron emission tomography (baseline, adenosine test, cold-pressor test), peripheral arterial tonometry were performed at baseline and 3 months after starting treatment.

**Results.** After 3 months of treatment a significant improvement in symptoms, quality of life and results of stress-test were observed only among patients of treatment groups, most pronounced in the 3rd group. Patients of this group showed an increase in myocardial blood flow >25% according to positron emission tomography (from  $86.2 \pm 29.7$  to  $129.5 \pm 41.0$  ml/100g/min,  $p < 0.05$  for anterior interventricular artery; from  $93.3 \pm 30.5$  to  $131.7 \pm 32.7$  ml/100g/min,  $p < 0.05$  for circumflex artery; from  $91.3 \pm 30.4$  to  $135.9 \pm 41.1$  ml/100g/min,  $p < 0.05$  for right coronary artery) and a significant increase in coronary reserve, as well as an improvement in endothelial function: an increase in coronary reserve of endothelium-dependent vasodilation, an increase in the reactive hyperemia index according to peripheral arterial tonometry (from  $1.44 \pm 0.14$  to  $1.73 \pm 0.18$ ,  $p < 0.001$ ).

**Conclusion.** Improvement of the clinical picture, quality of life, myocardial perfusion, and endothelial function was observed among microvascular angina patients who were treated with standard antianginal therapy and trimetazidine.

**Keywords:** microvascular angina, treatment, diagnostics, trimetazidine, sulodexide.

**For citation:** Boldueva S.A., Leonova I.A., Zakharova O.V., Efficacy of Trimetazidine and Sulodexide in Patients with Microvascular Angina. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(3):363-369. DOI:10.20996/1819-6446-2020-06-12

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): zaharova2007@inbox.ru

Received / Поступила: 05.11.2019

Accepted / Принята в печать: 07.11.2019

В настоящее время, несмотря на существование различных взглядов на патогенез микроваскулярной стенокардии (МВС), большинство авторов склоняется к тому, что в его основе лежат микроваскулярные нарушения, приводящие к истинной ишемии миокарда [1]. Медикаментозное лечение МВС включает стандартную терапию ишемической болезни сердца (ИБС): бета-адреноблокаторы, нитраты, антагонисты кальция, статины, дезагреганты, препараты второй линии (ингибиторы ангиотензин превращающего фермента [АПФ], никорандил, ксантины, ивабрадин, ранолазин, заместительная гормональная терапия), немедикаментозные методы лечения (стимуляция спинного мозга, наружная контрпульсация, психотерапия) [2]. Однако указанные рекомендации не имеют надежного уровня доказанности, и основаны, преимущественно, на мнении экспертов, так как крупных клинических исследований, посвященных данной проблеме, не было. К сожалению, указанная терапия в большинстве случаев является недостаточно эффективной: больные повторно госпитализируются, их физическая активность ограничена, а качество жизни из-за постоянного болевого синдрома низкое [3]. Поэтому продолжается поиск других лекарственных средств, влияющих на различные механизмы МВС [4].

В связи с этим представляло интерес изучить эффективность при МВС таких препаратов, как триметазидин и сулодексид, первый из которых воздействует на ишемию миокарда, а второй – улучшает микроциркуляцию. Триметазидин хорошо изучен при ИБС вследствие атеросклероза коронарных артерий [5]. Исследований, посвященных изучению эффективности триметазида у пациентов с МВС, крайне мало, и результаты их противоречивы [6-8]. Улучшение эндотелиальной функции при использовании сулодексида было доказано в экспериментальных и клинических работах у пациентов с сахарным диабетом и ожирением [9]. Доступных работ о положительном влиянии сулодексида на функцию эндотелия у больных с МВС не найдено.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния триметазида и сулодексида, используемых в составе стандартной терапии, на клинические проявления, переносимость физических нагрузок, качество жизни, перфузию миокарда и эндотелиальную функцию у больных МВС.

## Материал и методы

В исследование было включено 90 больных, из них 17 (18,8%) мужчин и 73 (81,2%) – женщин, большинство из которых находилось в периоде постменопаузы (n=68; 75,6%). Возраст обследованных пациентов составлял от 48 до 73 лет (58,6±6,7 лет).

Критерии включения в исследование: болевой синдром в грудной клетке (ангинозно-подобные боли), отсутствие изменений в коронарных артериях при диагностической коронарной ангиографии, положительный стресс-тест (тредмил), нарушение перфузии миокарда и снижение коронарного резерва по результатам позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) миокарда с пробами (холодовая проба, тест с аденозинтрифосфатом натрия [АТФ]), подписание добровольного информированного согласия.

Критерии исключения: сахарный диабет, артериальная гипертензия III степени, клапанные пороки сердца, гипертрофия левого желудочка любого генеза, кардиомиопатии, полная блокада левой ножки пучка Гиса, системные заболевания соединительной ткани, наличие мышечных мостиков по данным коронарной ангиографии.

Больные были рандомизированы методом конвертов на 3 группы. Первая группа пациентов (контрольная; n=30) получала оптимальную медикаментозную терапию (бета-адреноблокаторы/антагонисты кальция, статины, дезагреганты, по показаниям – нитраты). Вторая группа (группа лекарственного воздействия; n=30) получала оптимальную медикаментозную терапию и сулодексид по 1 ампуле 600 лекарственных единиц (ЛЕ) внутримышечно в течение 10 дней, затем – по 1 капсуле 250 ЛЕ 2 р/сут. Третья группа (группа лекарственного воздействия; n=30) получала оптимальную медикаментозную терапию и триметазидин 35 мг 2 р/сут. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, классу стенокардии (табл. 1). До начала лечения во всех группах был период «отмычки» (1 нед), в течение которого больные использовали только нитраты короткого действия «по требованию». Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом.

Для оценки характера болевого синдрома и качества жизни пациентов использовался Сиэтлский опросник (SAQ) [10]. Стресс-тест проводился на тредмиле (Max Personal Marquette Electronics 8200 West Tower Avenue Milwaukee WI 53223 USA) с контролем электрокардиограммы (ЭКГ). Критерии прекращения теста с физической нагрузкой: регистрация на ЭКГ в двух смежных отведениях и более горизонтальной или косонисходящей депрессии сегмента ST 2,0 мм и более; появление ангинозного приступа, усиливающегося во время проведения теста и проходящего после прекращения физической нагрузки; повышение артериального давления (АД) более 220/120 мм рт.ст. или снижение более чем на 20% от исходного уровня.

ПЭТ миокарда с <sup>13</sup>N-аммоний выполнялась на аппарате «Ecat-Exact-47» «Siemens» в ФГУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» профессором Д.В. Рыжковой [11]. Проводилось

**Table 1. Characteristics of the examined patients**

**Таблица 1. Характеристика обследованных больных**

Параметр	Группа 1 (n=30)	Группа 2 (n=30)	Группа 3 (n=30)	p
Мужчины, n (%)	7 (23,3)	4 (13,3)	6 (20)	p>0,05
Возраст, лет	57,3±6,4	58,4±5,8	58,4±6,5	p>0,05
Стенокардия II ФК, n (%)	11 (36,7)	15 (50)	12 (40)	p>0,05
Стенокардия III ФК, n (%)	19 (63,3)	15 (50)	18 (60)	p>0,05
Артериальная гипертензия I-II степени, n (%)	24 (80)	24 (80)	20 (66,6)	p>0,05
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	24 (80)	24 (80)	20 (66,6)	p>0,05

Данные представлены в виде М±σ, если не указано иное  
ФК – функциональный класс

**Table 2. Quality of life indicators according to the SAQ questionnaire during the study**

**Таблица 2. Показатели качества жизни по данным опросника SAQ за время исследования**

Шкала SAQ %	Исходно			Через 3 мес		
	1-ая группа	2-ая группа	3-я группа	1-ая группа	2-ая группа	3-я группа
PL	49,53±16,5	50,6±15,7	49,2±16,6	51,5±8,4	79,7±4,0*†	83,3±7,3*†
AS	52,5±12,9	61,0±12,1	50,0±14,0	68,2±16,7*	90,8±16,7*†	94,6±18,6*†
AF	57,7±4,8	52,5±8,0	55,5±6,5	72,1±14,7*	90,7±7,4*†	93,0±7,0*†
TS	66,4±8,8	73,2±12,5	76,4±13,3	73,2±14,1*	88,7±7,4*†	91,0±7,9*†
DP	51,4±15,8	47,3±15,0	49,2±15,4	62,3±10,0*	85,6±10,6*†	88,9±11,2*†

Данные представлены в виде М±σ  
\*p<0,05 по сравнению с исходным значением в той же группе; †p<0,05 по сравнению с аналогичным показателем в группе 1  
PL (Physical Limitation) – шкала ограничения физических нагрузок, AS (Angina Stability) – шкала стабильности стенокардии, AF (Angina Frequency) – шкала частоты приступов стенокардии, TS (Treatment Satisfaction) – шкала удовлетворенности лечением, DP (Disease Perception) – шкала отношения к болезни

трансмиссионное и эмиссионное сканирование во время исследования. По протоколу «покой→холодовая проба→фармакологическая проба (АТФ)» выполнялось исследование перфузии миокарда. Данные оценивались «слепым методом».

Периферическая артериальная тонометрия (ПАТ) проводилась на приборе Endo-PAT2000 [12]. Автоматически вычислялся индекс реактивной гиперемии (RHI). Наличие эндотелиальной дисфункции при ПАТ определялось при RHI<1,67.

Через 3 мес наблюдения повторно была проведена клиническая оценка функционального класса (ФК) стенокардии напряжения и качества жизни с помощью SAQ, выполнены стресс-тест, ПАТ, ПЭТ с пробами.

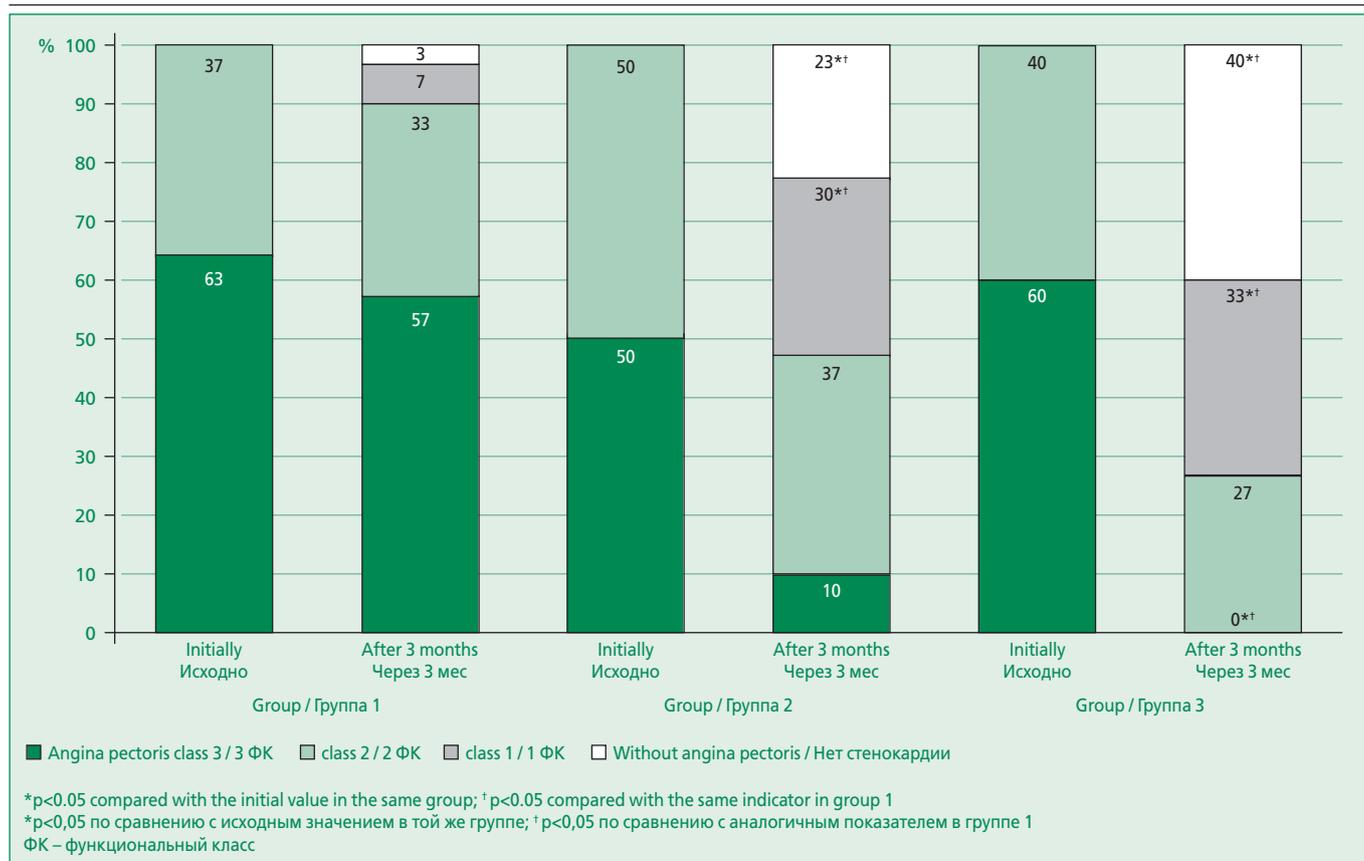
Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием статистического пакета Statistica 6.1 (StatSoft Inc., США). Статистическая гипотеза о нормальности распределения показателей с интервальной шкалой измерения проверялась в каждой из групп сравнения с использованием критериев Лилиефорса и Шапиро-Уилка, а также с учетом описательных характеристик. В зависимости от вида распределения в качестве меры центральной тенденции использовалось среднее арифметическое значение показателя (M) или его медиана (Me), в качестве меры изменчивости – стандартное отклонение (σ),

или нижний (Q<sub>1</sub>) и верхний (Q<sub>3</sub>) квартили (данные представлены в виде М±σ или Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]). При этом сравнительный анализ выполнялся с помощью параметрических или непараметрических тестов. Сравнение 2-х независимых групп осуществляли с помощью критерия Стьюдента, или его непараметрического аналога – критерия Манна-Уитни, при сравнении показателей до и после лечения применяли параметрический одновыборочный критерий Стьюдента, или непараметрический критерий Вилкоксона. Для оценки межгрупповых различий в группах, число которых больше 2-х, использовали однофакторный дисперсионный анализ (параметрический – по Фишеру, или непараметрический – по Краскелу-Уоллису). Для оценки динамики исследуемых количественных показателей на фоне лечения рассчитывали величину d%, равную отношению абсолютного изменения показателя за исследуемый период к исходному значению показателя, умноженному на 100%. Критический уровень значимости (p) нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых различий) принимали равным 0,05.

## Результаты

Исходно во всех трех группах больные одинаково часто описывали ангинозные боли на уровне стенокардии напряжения II и III функциональный класс

*Trimetazidine and Sulodexide in Microvascular Angina*  
Триметазидин и сулодексид при микроваскулярной стенокардии



**Figure 1. Change in the functional class of angina pectoris during follow-up**

**Рисунок 1. Динамика функционального класса стенокардии напряжения за время наблюдения**

(ФК), стенокардия I и IV ФК не отмечена ни у одного обследованного пациента (табл. 1). Качество жизни, согласно данным опросника SAQ, до начала терапии было низким во всех трех группах (табл. 2).

Через 3 мес у большинства пациентов группы 3 отмечалось улучшение клинической картины, в группе 2 после лечения также произошли достаточно заметные, хотя и не столь выраженные изменения. У пациентов группы 1 улучшения клинической картины ИБС (частота и выраженность эпизодов стенокардии) не отмечалось. Только у двух больных (6,7%) уровень стенокардии снизился до I ФК, и лишь одной (3,3%) описывалось отсутствие ангинозных болей (рис. 1).

При сравнении данных опросника SAQ через 3 мес после лечения по всем трем группам оказалось, что наибольший прирост значений по шкалам ограничения физических нагрузок и стабильности стенокардии был отмечен в группе 3. По шкалам, отражающим отношение к болезни, удовлетворенность лечением, частоту приступов стенокардии прирост значений был примерно одинаковым у лиц групп 2 и 3. Наименьшим был прирост показателей по всем шкалам опросника у больных группы 1 (табл. 2).

Исходно у всех пациентов был положительный нагрузочный тест (критерий включения), через 3 мес терапии в контрольной группе стресс-тест был оценен

как положительный у 83,3% больных, в группе 2 – у 46,7%, а в группе 3 – только у 26,7% больных (p<0,05).

До начала лечения у всех пациентов обследуемых групп по данным ПЭТ при выполнении теста с АТФ отмечался достаточный прирост суммарного миокардиального кровотока и нормальные значения резерва эндотелий-независимой вазодилатации (ЭНВД), что свидетельствовало об отсутствии выраженных нарушений последней. В то же время исходно у всех пациентов в ответ на холодную стимуляцию отмечалось снижение или незначительное (<25%) нарастание коронарного кровотока по коронарным артериям, что отражало нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) и являлось одним из критериев включения (табл. 3).

Поскольку исходно выраженных изменений ЭНВД у пациентов не было, после проведенного лечения повторно ПЭТ миокарда была выполнена только по протоколу «покой→холодовая проба», который позволяет оценить наличие и степень выраженности ЭЗВД.

У всех пациентов группы 3 наблюдалось увеличение миокардиального кровотока более чем на 25%. Статистически значимое увеличение коронарного кровотока при проведении холодной пробы на фоне лечения было заметно по всем трем артериям. Обра-

**Table 3. Change in myocardial blood flow during a cold test (positron emission tomography of the myocardium)**  
**Таблица 3. Динамика показателей миокардиального кровотока при холодной пробе по данным позитронно-эмиссионной томографии миокарда**

Параметр	Исходно			Через 3 мес		
	1-ая группа (n=30)	2-ая группа (n=30)	3-я группа (n=30)	1-ая группа (n=17)	2-ая группа (n=22)	3-я группа (n=30)
<b>Показатели миокардиального кровотока (мл/100г/мин)</b>						
МК ПМЖА покой	96,6±24,0	92,9±25,5	91,9±24,7	-	-	-
МК ОВ покой	101,1±26,9	96,5±23,6	97,5±26,5	-	-	-
МК ПКА покой	100,3±28,0	95,6±28,8	97,5±27,5	-	-	-
МК ПМЖА холод	89,8±30,6	90,7±31,9	86,2±29,7	99,0±32,5**	76,8±21,0***	129,5±41,0†
МК ОВ холод	98,6±33,0	93,0±29,2	93,3±30,5	97,9±30,0***	85,4±23,6***	131,7±32,7†
МК ПКА холод	94,7±34,4	92,3±32,4	91,3±30,4	105,2±49,6*	83,3±17,5***	135,9±41,1†
<b>Показатели резерва эндотелий-зависимой вазодилатации, %</b>						
РЭЗВ ПМЖА	-2,1 [-28,6; 17,6]	5,8 [-19,8; 18,2]	-1,8 [-20,5; 17,6]	-3,3 [-20,5; 16,0]***	-12,9 [-24,7; -7,0]***	49,0 [30,9; 57,8]†
РЭЗВ ОВ	1,8 [-19,5; 19,3]	-1,2 [-18,5; 16,6]	-1,2 [-20,5; 17,4]	-7,4 [-15,3; 16,6]***	-9,9 [-20,7; 0,1]***	40,0 [27,7; 62,7]†
РЭЗВ ПКА	-8,5 [-20,0; 18,8]	-0,1 [-12,7; 13,1]	-8,5 [-20,0; 17,8]	-15,7 [-29,6; 18,5]***	-12,6 [-22,9; -6,7]**	39,0 [28,2; 62,4]†
Данные представлены в виде M±σ или Me [25%;75%]						
*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001 – по сравнению с группой 3; †p<0,05 по сравнению с исходным значением в той же группе						
МК – миокардиальный кровоток, ПМЖА – передняя межжелудочковая артерия, ОВ – огибающая артерия, ПКА – правая коронарная артерия, РЭЗВ – резерв эндотелий-зависимой вазодилатации						

щает на себя внимание значительное увеличение резерва ЭЗВД по всем коронарным артериям, особенно – по правой коронарной артерии (табл. 3).

В контрольной группе и группе 2 не отмечалось изменений удельного миокардиального кровотока: при проведении холодной пробы наблюдалось его снижение или увеличение <25%, как и до лечения. Таким образом, у этих двух групп сохранялось нарушение ЭЗВД (табл. 3).

По данным ПАТ до начала лечения у всех пациентов трех групп индекс RHI был <1,67 (в группе 1 – 1,40±0,15, в группе 2 – 1,43±0,13, в группе 3 – 1,44±0,14), что свидетельствовало о наличии эндотелиальной дисфункции. После 3-х мес лечения у пациентов контрольной группы не отмечалось статистически значимого увеличения индекса RHI – 1,53±0,19 (p>0,05), эндотелиальная дисфункция выявлялась у всех пациентов. В группах лекарственного воздействия отмечалось значимое увеличение RHI, при этом в большей степени – у пациентов группы 3. Так, во второй группе индекс RHI стал выше пограничного значения (1,67) – у 56,7% больных (1,69±0,25; p<0,001), а в третьей группе – у 63,3% (1,73±0,18; p<0,001).

Таким образом, результаты настоящего исследования показали, что статистически значимое улучшение симптоматики и качества жизни, показателей стресс-теста, а также уменьшение степени выраженности эндотелиальной дисфункции по данным ПАТ наблюдалось только у пациентов двух групп воздействия, причем, среди лиц группы 3 эти изменения были наи-

более выражены. В это же время улучшение миокардиального кровотока и резерва ЭЗВД по данным ПЭТ было зарегистрировано только в группе 3.

## Обсуждение

Лечение больных с МВС, несмотря на многолетний опыт, до сих пор остается эмпирическим, так как крупных рандомизированных исследований, оценивающих эффективность терапии у данных пациентов, не проводилось, а в выполненных исследованиях не у всех пациентов подтверждались микроваскулярные нарушения, и при оценке эффективности тех или иных препаратов довольно редко оценивались динамика перфузии миокарда и коронарного резерва [13]. Поэтому в настоящем исследовании мы строго подошли к отбору больных с целью исключения пациентов с кардиалгиями и вторичной МВС, и проводили верификацию ишемии миокарда при стресс-тесте, оценку перфузии миокарда и микроваскулярной дисфункции при ПЭТ с диагностическими пробами.

В основе патогенеза МВС, как уже говорилось, лежит дисфункция микрососудов, приводящая к ишемии миокарда. Основной причиной микроваскулярных расстройств, как показывают результаты проведенных исследований, является эндотелиальная дисфункция [14]. При выборе лекарственных препаратов мы исходили из патогенетических механизмов заболевания. Поскольку в основе МВС лежат два основных механизма – микроваскулярная дисфункция и ишемия миокарда, нами были выбраны два ле-

карства, одно из которых улучшает микроциркуляцию – это сулодексид, а другое предупреждает развитие ишемии миокарда – триметазидин.

В 1999-2000 гг. было проведено 3 исследования, в которых изучалась эффективность триметазида у пациентов с МВС, при этом были получены противоречивые результаты. В двух работах показана эффективность терапии триметазином (снижение выраженности стенокардии и улучшение показателей нагрузочных тестов) [6,7], в третьей лечение не было успешным [8]. Сулодексид у пациентов с МВС ранее никогда не применялся.

Среди наших пациентов стандартная терапия оказалась недостаточно эффективной, что соответствует данным литературы [4]. Вместе с тем, ухудшения состояния у пациентов данной группы также не было. За время наблюдения не отмечено серьезных нежелательных событий, инфаркта миокарда, повторных госпитализаций. Пациенты отмечали улучшение самочувствия, вероятно, это было связано с тем, что они находились под наблюдением врача, что, безусловно, снижало уровень их невротизации.

Пациенты, получающие терапию с включением сулодексида, по сравнению с группой стандартной терапии значительно чаще отмечали улучшение качества жизни, снижение ФК стенокардии. У 16 человек (53,3%) в этой группе стресс-тест стал отрицательным, не выявлялась эндотелиальная дисфункция при ПАТ (индекс RHI  $1,72 \pm 0,24$  против  $1,66 \pm 0,21$ ;  $p < 0,05$ ) и отмечалось статистически незначимое улучшение резерва ЭЗВД по результатам ПЭТ. Однако на фоне терапии с включением сулодексида, как и в контрольной группе, не была достигнута главная цель – улучшение миокардиального кровотока. Таким образом, на фоне терапии с добавлением сулодексида уменьшилась степень микроваскулярных расстройств, но, по-видимому, не настолько, чтобы значимо улучшить перфузию миокарда.

По полученным в настоящем исследовании данным при лечении с добавлением триметазида у большинства больных улучшалась клиническая картина, качество жизни и переносимость физических нагрузок, по-видимому, за счет антиишемического эффекта препарата, о чем свидетельствовало повышение перфузии миокарда по результатам ПЭТ. Однако, на наш взгляд, достигнутый положительный эффект при до-

бавлении триметазида при МВС был связан и с другими механизмами. Так, в настоящем исследовании показано влияние лечения с добавлением триметазида на эндотелиальную функцию, что подтверждается повышением резерва ЭЗВД по данным ПЭТ и значимым увеличением RHI по результатам ПАТ. Улучшение эндотелиальной функции у пациентов с классической ИБС на фоне терапии с добавлением триметазида описано в нескольких исследованиях, а также в экспериментах на животных [15-18]. Эти свойства триметазида объясняются различными механизмами: метаболическими эффектами препарата, снижением оксидативного стресса путем уменьшения образования кислородных радикалов и эндотелина-1, подавления скорости разрушения оксида азота, а также улучшением функции митохондрий (влияние на митохондриальную мегапору и уменьшение образования апоптотических белков), противовоспалительным действием. Аналогичных исследований у пациентов с МВС не проводилось, но вполне вероятно, эти эффекты имеют место и при данной патологии, что требует дальнейшего изучения.

## Заключение

Таким образом, результаты проведенного исследования продемонстрировали, что и триметазидин, и сулодексид в составе стандартной терапии при МВС оказывают положительные клинические эффекты. Однако при использовании терапии с добавлением триметазида улучшение качества жизни, клинической картины, перфузии миокарда и функции эндотелия было более выраженным. Вероятно, такая высокая терапевтическая эффективность терапии с включением триметазида связана с ее комплексным воздействием на основные механизмы патогенеза МВС: микроваскулярные нарушения и ишемию миокарда. На наш взгляд, данный препарат должен использоваться в качестве базисной терапии при МВС наряду со стандартным лечением.

**Конфликт интересов.** Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

**Disclosures.** All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

## References / Литература

1. Makarovic Z., Makarovic S., Bilic-Cucic I., et al. Nonobstructive coronary artery disease - clinical relevance, diagnosis, management and proposal of new pathophysiological classification. *Acta Clin Croat.* 2018;57(3):528-41. DOI: 10.20471/acc.2018.57.03.17.
2. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2013;34(38):2949-3003. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz296.
3. Lanza G.A., Crea F., Kaski J.C. Clinical outcomes in patients with primary stable microvascular angina: is the jury still out? *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* 2019;5(4):283-91. DOI: 10.1093/ehjccc/qcz029.
4. Lanza G.A., Parrinello R., Figliozzi S. Management of microvascular angina pectoris. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2014;14(1):31-40. DOI: 10.1007/s40256-013-0052-1.
5. Marzilli M., Vinereanu D., Lopaschuk G., et al. Trimetazidine in cardiovascular medicine. *Int J Cardiol.* 2019;293:39-44. DOI: 10.1016/j.ijcard.2019.05.063.
6. Altintigbreve A., Yilmaz H., Nalbantgil I.I., Önder R. The Effect of Trimetazidine in the Treatment of Microvascular Angina. *Int J Angiol.* 1999;8:40-3. DOI: 10.1007/bf01616842.
7. Rogacka D., Guzik P., Wykretowicz A., et al. Effects of trimetazidine on clinical symptoms and tolerance of exercise of patients with syndrome X: a preliminary study. *Coron Artery Dis.* 2000;11:171-7. DOI: 10.1097/00019501-200003000-00012.

8. Leonardo F., Fragasso G., Rossetti E., et al. Comparison of trimetazidine with atenolol in patients with syndrome X: effects on diastolic function and exercise tolerance *Cardiologia (Rome, Italy)*. 1999;44:1065-9.
9. Weiss R., Niecestro R., Raz I. The role of sulodexide in the treatment of diabetic nephropathy. *Drugs*. 2007;67(18):2681-96. DOI:10.2165/00003495-200767180-00004.
10. Chan P.S., Jones P.G., Arnold S.A., Spertus J.A. Development and validation of a short version of the Seattle angina questionnaire *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2014;7(5):640-7. DOI:10.1161/CIRCOUTCOMES.114.000967.
11. Ryzhkova D.V., Kolesnichenko M.G., Boldueva S.A., et al. Study of the state of coronary hemodynamics by positron emission tomography in patients with cardiac X syndrome. *Sibirsky Medical Journal*. 2012;27(2):48-54 (In Russ.) [Рыжкова Д.В., Колесниченко М.Г., Болдуева С.А. и др. Изучение состояния коронарной гемодинамики методом позитронной эмиссионной томографии у пациентов с кардиальным синдромом X. *Сибирский Медицинский Журнал*. 2012;27(2):48-54].
12. Lipunova A. S., Boldueva S.A., et al. The role of endothelial dysfunction in the genesis of cardiac syndrome X. *Preventive and Clinical Medicine*. 2013;1(46):38-42 (In Russ.) [Липунова А.С., Захарова О.В., Болдуева С.А. и др. Роль дисфункции эндотелия в генезе кардиального синдрома X. *Профилактическая и Клиническая Медицина*. 2013;46(1):38-42].
13. Boldueva S.A., Leonova I.A. Primary microvascular angina (cardiac syndrome X): clinical manifestations, prognosis, diagnosis, treatment. *Serdtsse*. 2016;15(5):307-19 (In Russ.) [Болдуева С.А., Леонова И.А. Первичная микроваскулярная стенокардия (кардиальный синдром X): клинические проявления, прогноз, диагностика, лечение. *Сердце*. 2016;15(5):307-19]. DOI:10.18087/rhj.2016.5.2199.
14. Boldueva S.A., Leonova I.A. Primary microvascular angina pectoris (cardiac syndrome X). Controversial and unresolved issues: terminology, definitions, pathogenetic mechanisms. *Serdtsse*. 2016;15(4):223-34 (In Russ.) [Болдуева С.А., Леонова И.А. Первичная микроваскулярная стенокардия (кардиальный синдром X). Спорные и нерешенные вопросы: терминология, дефиниции, патогенетические механизмы. *Сердце*. 2016;15(4):223-34]. DOI:10.18087/rhj.2016.4.2196.
15. Park K.H., Park W.J., Kim M.K., et al. Effects of trimetazidine on endothelial dysfunction after sheath injury of radial artery *Am. J. Cardiol*. 2010;105:1723-27. DOI:10.1016/j.amjcard.2010.01.351.
16. Belardinelli R., Solenghi M., Volpe L., et al. Trimetazidine improves endothelial dysfunction in chronic heart failure: an antioxidant effect. *Eur Heart J*. 2007;28(9):1102-8. DOI:10.1093/eurheartj/ehm071.
17. Fadini G.P., Avogaro A. Potential manipulation of endothelial progenitor cells in diabetes and its complications. *Diabetes, Obesity & Metabolism*. 2010;12(7):570-83. DOI:10.1111/j.1463-1326.2010.01210.x.
18. Ruixing Y., Wenwu L., Al-Ghazali R. Trimetazidine inhibits cardiomyocyte apoptosis in a rabbit model of ischemia-reperfusion. *Translational Research*. 2007;149(3):152-60. DOI:10.1016/j.trsl.2006.11.004.

*About the Authors:*

**Svetlana A. Boldueva** – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Faculty Therapy, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

**Irina A. Leonova** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Faculty Therapy, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

**Olga V. Zakharova** – MD, PhD, Assistant, Chair of Faculty Therapy, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

*Сведения об авторах:*

**Болдуева Светлана Афанасьевна** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии СЗГМУ им. И.И. Мечникова  
**Леонова Ирина Анатольевна** – к.м.н., доцент, кафедра факультетской терапии, СЗГМУ им. И.И. Мечникова  
**Захарова Ольга Владимировна** – к.м.н., ассистент, кафедра факультетской терапии, СЗГМУ им. И.И. Мечникова