

Необходимо отметить некоторые ограничения настоящего анализа. К ним относится в первую очередь тот факт, что данные были скомпонованы из двух отдельных регистров, протоколы которых хотя и во многом совпадали, но не полностью. Кроме того, на результаты московского регистра могли повлиять региональные особенности. Другим ограничением, отмечавшимся ранее, было отсутствие возможности проанализировать отдельно кровотечения разной степени тяжести. Важным дополнением настоящего анализа были бы данные о вновь развившихся случаях ФП и отдельном изучении этих показателей.

Заключение

В настоящей статье были проанализированы объединенные результаты регистров РЕКОРД-2 и Первого московского регистра ОКС, касающиеся пациентов с ФП в анамнезе. Результаты анализа показали:

а) пациенты с ФП в анамнезе имеют значительно больше факторов риска развития неблагоприятного течения заболевания по сравнению с пациентами без ФП;

б) не было выявлено существенных различий в медикаментозном лечении пациентов с ФП и без ФП, за исключением того, что первые достоверно чаще получали в стационаре варфарин, а вторые – клопидогрел;

в) частота пЧКВ и ТЛТ при ОКСбпСТ между пациентами с ФП и без ФП достоверно не различалась, а при ОКСбпСТ пациенты с ФП подвергались инвазивным процедурам значимо реже;

г) частота смертельных исходов за время госпитализации у пациентов с ФП и без ФП достоверно не различалась, а независимыми предикторами смерти или нового ИМ у пациентов с ФП стали высокий риск госпитальной смерти по шкале GRACE, уровень глюкозы при поступлении, а также неиспользование АСК за время госпитализации;

д) среди пациентов с ФП за время госпитализации достоверно чаще развивались кровотечения по сравнению с пациентами без ФП. Независимыми предикторами геморрагических осложнений за время госпитализации у пациентов с ФП стали высокий риск госпитальной смерти по шкале GRACE, назначение НФГ внутривенно, а также госпитализация в неинвазивный стационар.

Литература

1. Эрлих АД, Харченко М.С., Барбараш О.Л. и др. Степень приверженности к выполнению руководств по лечению острого коронарного синдрома в клинической практике российских стационаров и исходы в период госпитализации (данные регистра РЕКОРД-2). *Кардиология*. 2013; 1: 14–22.
2. Эрлих АД, Мацкеллишвили С.Т., Грацианский НА, Зббузиашвили Ю.И. и все участники московского регистра ОКС. Первый московский регистр острого коронарного синдрома: характеристика больных, лечение и исходы за время пребывания в стационаре. *Кардиология*. 2013; 12: 4–13.
3. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork and the European Heart Rhythm Association. *Europace* 2007; 9: 1006–23.
4. McManus DD, Huang W, Domakonda KV et al. Trends in atrial fibrillation in patients hospitalized with an acute coronary syndrome. *Am J Med* 2012; 125 (11): 1076–84.
5. Chen S-Y, Crivera C, Stokes M et al. Outcomes associated with comorbid atrial fibrillation and heart failure in medicare beneficiaries with acute coronary syndrome. *BMC Health Services Research* 2014; 14: 80.
6. Erlikh AD, Gratsiansky NA, participants of registries RECORD and RACORD-2. Invasive treatment of ST-elevation acute coronary syndrome in Russian hospitals is predominantly used in low risk patients. *American Heart Association scientific session 2012. Abstract 18692*; <http://athero.ru/Erlikh-abstr-AHA2012.pdf>
7. Almenro-Delia M, Valle-Caballero MJ, Garcia-Rubira GC et al on behalf of the ARIAM Andalusia Study Group. Prognostic impact of atrial fibrillation in acute coronary syndromes: results from the ARIAM registry. *Eur Heart J: Acute Cardiovascular Care* 2010; XX (X): 1–8c. ESC 2013.
8. Харченко М.С., Эрлих АД, Косенков Е.И. и др. Добавление уровня цитатина С к подсчету баллов по шкале GRACE повышает точность оценки риска кровотечений у неинвазивно леченных больных с острым коронарным синдромом. *Кардиоваск. терапия и профилактика*. 2012; 11 (6): 38–43.

Метаболический миокардиальный цитопротектор триметазидин в лечении больных с ишемической болезнью сердца и сопутствующих заболеваний (обзор)

В.П.Лупанов

Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава России, Москва

Несмотря на быстрое развитие коронарной реваскуляризации (чрескожные коронарные вмешательства – ЧККВ, аортокоронарное шунтирование – АКШ) и стандартную антиангинальную терапию, многие больные с ишемической болезнью сердца (ИБС) продолжают испытывать симптомы стабильной стенокардии и прогрессирования заболевания. Сохраняющаяся ишемия и боли в сердце не только снижают качество жизни пациентов, но и являются предикторами неблагоприятных исходов. Поэтому лечение больных с ИБС должно быть комплексным и включать в себя воздействие на факторы риска и образ жизни пациента, в том числе нейropsychологический статус, его физическую активность, сопутствующие заболевания.

Необходимо использовать индивидуально подобранные схемы лечения с учетом эффективности ра-

зовой и суточной дозы; при этом следует учитывать возможность побочных эффектов препаратов, развитие толерантности, синдрома отмены. Обязательно следует проводить динамический контроль эффективности и безопасности лечения и своевременно его корректировать (отмена или замена препарата, изменение дозы). Лечение антиангинальными препаратами следует проводить длительно, непрерывно, а не короткими курсами. Оценка лечения должна основываться на клинических показателях и результатах объективных инструментальных методов: пробы с физической нагрузкой (ФН), амбулаторное холтеровское мониторирование (ХМ), электрокардиография (ЭКГ) и другие в связи с возможной безболевым ишемией миокарда. Лечение больных со стенокардией должно быть дифференцированным и зависеть от функционального класса (ФК) пациента.

Следует начинать лечение с монотерапии, прибегая к комбинации препаратов лишь при отсутствии необходимого эффекта. Однако часто врач не назначает максимально эффективную дозу препарата, опасаясь развития осложнений. Многие врачи предпочитают не монотерапию, а сочетание нескольких антиангинальных препаратов, не используя резервы монотерапии, не подбирая эффективной дозы препарата с учетом индивидуальной чувствительности пациента. Не все комбинации антиангинальных препаратов дают суммарный эффект, хотя иногда чередование приема разных препаратов дает лучший клинический эффект. При переходе с монотерапии на комбинированную терапию следует применять препараты разнонаправленного гемодинамического и цитопротективного действия. В связи с наличием высокоэффективных, но дорогостоящих препаратов необходимо учитывать экономический фактор, т.е. возможность приобретения либо замены дорогого лекарства аналогичным недорогим и эффективным препаратом, особенно у пожилых пациентов.

Ишемия миокарда представляет метаболическое повреждение, характеризующееся нарушением ионного гомеостаза, прогрессирующим снижением содержания высокоэнергетических фосфатов, накоплением потенциально токсических продуктов метаболизма, таких как лактат, ионы H^+ , свободные кислородные радикалы, а также ионов натрия и кальция, что приводит к морфологическому повреждению и в конечном итоге – к гибели клетки [1]. Интерес врачей к метаболической защите миокарда (так называемой кардиоцитопротекции) не ослабевает. На протяжении последних нескольких лет получены новые данные о влиянии миокардиальных цитопротекторов на течение стабильной стенокардии и качество жизни пациентов с этой патологией.

Современное лечение ИБС, помимо приема антиангинальных и антиишемических препаратов, должно включать антитромботические, гиполипидемические и метаболические средства. В связи с быстрым развитием и внедрением ангиопластики и стентирования коронарных артерий следует своевременно направлять рефрактерных к медикаментозному лечению больных на реваскуляризацию миокарда.

Механизм действия

Препараты метаболического действия, к которым относится триметазидин (оригинальный препарат Предуктал МВ), уменьшают ишемию за счет усиления метаболизма глюкозы по сравнению с метаболизмом жирных кислот [2, 3, 5]. Механизм действия триметазида связан с подавлением β -окисления жирных кислот и усилением окисления пирувата – метаболита глюкозы в условиях ишемии, что приводит к сохранению в кардиомиоцитах необходимого уровня аденозинтрифосфата (АТФ), уменьшению внутриклеточного ацидоза и избыточного накопления ионов кальция.

Особенность Предуктала МВ – триметазида с модифицированным освобождением – в том, что он в отличие от других метаболических цитопротекторов удаляет жирные кислоты из цитоплазмы и стимулирует их встраивание в фосфолипиды плазматической мембраны, а это восстанавливает ее барьерные свойства, ионный гомеостаз и электрическую активность. Предполагается, что антиоксидантный эффект триметазида связан со снижением уровней маркеров окислительного стресса в системном кровотоке, таких как малондальдегид и гидропероксиды [4]. Кроме того, триметазидин улучшает эндотелийзависимую вазодилатацию; при этом данный эффект коррелирует как со снижением плазменных концентраций малондальдегида и гидропероксидов, так и с улучшением функциональных возможностей пациента. Перспек-

тивно применение препарата у больных с систолической дисфункцией, а также у больных, подвергаемых реваскуляризации миокарда.

Таким образом, защитный эффект триметазида (Предуктала МВ) при ИБС и хронической сердечной недостаточности (ХСН) ишемического генеза заключается в следующем [6–8]:

- тормозит β -окисление длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот на уровне 4-го фермента 3-кетоацил-КоА-тиолазы;
- снижает образование ацетил-коэнзима А и тем самым увеличивает активность пируватдегидрогеназы, восстанавливает сопряжение между гликолизом и окислением пирувата в митохондриях;
- уменьшает внутриклеточный ацидоз, а также снижает содержание ионов натрия и кальция в кардиомиоцитах;
- восстанавливает градиент ионов Ca^{2+} и Na^+ , увеличивает образование АТФ в митохондриях, улучшает сократительную функцию миокарда;
- улучшает обмен мембранных фосфолипидов во время ишемии и реперфузии, а также повышает их устойчивость к гипоксическим и механическим повреждениям;
- удаляет из цитоплазмы ацетил-коэнзим А в результате его «встраивания» в фосфолипиды мембран;
- способен усилить преколонизирующее, т.е. адаптацию к ишемии, которая позволяет улучшить прогноз при инфаркте миокарда (ИМ);
- уменьшает образование свободных радикалов, недоокисленных продуктов обмена.

Фармакокинетика триметазида

Миокардиальный цитопротектор триметазидин (1-[2,3,4-триметоксибензил]) представляет собой сложное соединение – пиперазина дигидрохлорид. Препарат легко проникает через мембраны, быстро и почти полностью абсорбируется, достигая максимальной концентрации через 1,8±0,7 ч после приема разовой дозы 20 мг. Период полувыведения триметазида равен 6,0±1,4 ч. При длительном приеме по 20 мг 2 раза в день стационарная концентрация в плазме крови достигается в течение 24 ч [6].

Оригинальная лекарственная форма Предуктала МВ обеспечивает более равномерное распределение действующего вещества в объеме гидрофильного матрикса, что способствует его постепенному и продолжительному высвобождению. Предуктал МВ обеспечивает сохранение (более чем на 30%) высокого уровня концентраций действующего вещества перед очередным утренним приемом препарата. Концентрации действующего вещества при этом в диапазоне терапевтических доз находятся примерно в 3 раза дольше. Поэтому использование Предуктала МВ позволяет получать более выраженный антиангинальный эффект на протяжении 24 ч при 2-кратном приеме, чем при использовании препаратов триметазида с обычным высвобождением (20 мг), требующих 3-кратного приема. Это сопровождается лучшей защитой миокарда от ишемии в ранние утренние часы, опасные высоким риском сердечно-сосудистых осложнений.

Лекарственная форма триметазида – Предуктал МВ 35 мг в 1 таблетке – благодаря улучшенному фармакокинетическому профилю обеспечивает постоянную антиангинальную и антиишемическую эффективность в течение 24 ч. Предуктал МВ имеет удобный режим дозирования: назначается в дозе 35 мг 2 раза в сутки во время приема пищи утром и вечером. Продолжительность лечения устанавливается индивидуально.

Место триметазида в терапии

Триметазидин используется в клинической практике на протяжении нескольких лет, но не во всех странах.

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов [7, 8] препараты метаболического действия (триметазидин) могут быть использованы в качестве дополнения к стандартным средствам (β -адреноблокаторам – β -АБ, антагонистам кальция – АК, нитратам и др.) или в качестве альтернативы им при плохой переносимости (класс доказательности IIb, уровень доказательности B).

В настоящее время доказана антиишемическая и антиангинальная эффективность триметазида [9–11].

Кохрановский метаанализ, включающий 23 клинических исследования и 1378 пациентов с ИБС, принимавших триметазидин, показал значительное снижение еженедельных эпизодов стенокардии, улучшение времени ФН до появления на ЭКГ депрессии сегмента ST на 1 мм и более по сравнению с плацебо [12].

Триметазидин может быть назначен на любом этапе терапии стабильной стенокардии для усиления антиангинальной эффективности. Существует целый ряд клинических ситуаций, при которых триметазидин, по-видимому, может быть препаратом выбора: у больных со стенокардией пожилого возраста, при недостаточности кровообращения ишемического генеза, при сопутствующем сахарном диабете (СД), синдроме слабости синусового узла, при непереносимости антиангинальных средств гемодинамического действия, а также при ограничениях или противопоказаниях к их назначению.

Стабильная стенокардия

Показания к назначению триметазида: ИБС, профилактика приступов стенокардии при длительном лечении. Рекомендуются применение триметазида в комбинации с препаратами 1-й линии для повышения эффективности терапии.

Монотерапия триметазином. У больных со стабильной стенокардией напряжения антиангинальный эффект препарата выражен при приеме 20 мг 3 раза и 35 мг 2 раза в день. При лечении триметазином в течение 1–3 мес продолжительность ФН увеличивалась на 19%, время до достижения депрессии сегмента ST на 1 мм – на 18%. Антиангинальный эффект триметазида статистически достоверно превосходил эффект плацебо [13, 14], причем значительно не отличался от эффекта нифедипина в дозе 40 мг/сут или пропранолола в дозе 120–160 мг/сут [15]. При этом триметазидин увеличивал переносимость ФН, не оказывая влияние на потребление кислорода на пике нагрузки, частоту сердечных сокращений и артериальное давление в отличие от нифедипина и пропранолола.

По данным эхокардиографии (ЭхоКГ) с ФН, триметазидин улучшает функцию левого желудочка (ЛЖ) по сравнению с эффектом плацебо. Так, в исследовании TRIMPOL II [16] у 40 больных со стенокардией напряжения присоединение триметазида в дозе 20 мг 3 раза в день к терапии длительнодействующими нитратами приводило к статистически достоверному увеличению фракции выброса (ФВ) ЛЖ с 49,2 до 59,9% ($p=0,05$).

Комбинированная терапия триметазином с другими антиангинальными препаратами. Присоединение триметазида в дозе 20 мг 3 раза в день при неэффективности терапии нитратами (изосорбида динитрат 20 мг 3 раза в день), АК (нифедипин в дозе 40 мг/сут, дилтиазем в дозе 180 мг/сут) или β -АБ (пропранолол, пиндолол, окспренолол) приводило к положительному антиангинальному эффекту, снижению частоты приступов стенокардии и потребления нитроглицерина для сублингвального приема [17, 18].

В исследовании, проведенном в ФГБУ «ГНИЦ профилактической медицины» Минздрава России [19], больным с ИБС, мужчинам со стабильной стенокардией II–III ФК в возрасте 40–60 лет (средний возраст $52,8 \pm 4,8$ года) проводили парные тесты с ФН на тред-

миле и велоэргометре (ВЭМ). Критерием прекращения нагрузки являлись снижение сегмента ST ≥ 1 мм и типичный приступ стенокардии. В двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование с проведением 2-недельных курсов регулярного приема пропранолола 120 мг/сут, триметазида 60 мг/сут и их комбинации в указанных дозах были включены 20 больных. Прирост длительности пороговой нагрузки при курсовом приеме пропранолола составил $46,3 \pm 15,3$ с, при курсовом приеме триметазида – $22,8 \pm 20,0$ с, а при комбинации препаратов – $122,7 \pm 21,8$ с ($p=0,02$). Авторами показана возможность коррекции недостаточного антиишемического эффекта пропранолола при комбинации его с триметазидином при разовом и курсовом приеме. В то же время при наличии антиишемического эффекта пропранолола добавление к нему триметазида не вызывало дополнительного антиишемического действия. Однако эти данные были получены на небольших группах больных со стенокардией напряжения и нуждаются в подтверждении и уточнении в дальнейших больших по объему и более длительных исследованиях.

В исследовании TRIMPOL I [20] у 700 мужчин и женщин с положительной ЭКГ-пробой с ФН без значительного эффекта от лечения долгодействующими нитратами или АК добавление триметазида привело к статистически достоверному снижению частоты приступов стенокардии.

В исследовании TRIMPOL II [21] у 227 больных со стенокардией присоединение триметазида к лечению метопрололом (100 мг/сут) через 12 нед привело к статистически достоверному увеличению продолжительности пробы с ФН до достижения депрессии сегмента ST на 1 мм на 28,5%, до начала возникновения приступа стенокардии – на 27,4% ($p < 0,01$).

В Институте клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова применение триметазида в дозе 60 мг/сут в течение 3 мес [22] у больных со стабильной стенокардией II–III ФК в дополнение к нитратам и β -АБ сопровождалось дополнительным антиангинальным и антиишемическим эффектом и достоверным улучшением перфузии миокарда (снижение глубины дефектов на 24,2% и уменьшение площади дефектов перфузии на 20,3% по результатам перфузионной сцинтиграфии миокарда с $^{99m}\text{Tc-MIBI}$). Кроме того, триметазидин достоверно уменьшал количество (на 56,8%) и общую продолжительность (на 49,6%) болевых и безболевых эпизодов ишемии миокарда по данным суточного ХМ ЭКГ.

Подобные результаты при использовании ХМ ЭКГ были получены в многоцентровом исследовании TEMS [23], где 3-месячная монотерапия Предукталом уменьшала количество безболевых и болевых эпизодов ишемии миокарда на 67%. ХМ ЭКГ позволяет у многих больных с ИБС выявить суточные колебания частоты, продолжительности и выраженности эпизодов ишемии миокарда. Авторами было показано, что триметазидин достоверно снижает число эпизодов ишемии миокарда во время утреннего пика (между 8 и 10 ч утра), когда наиболее высок риск развития острого ИМ (ОИМ) и внезапной смерти.

В Российской Федерации было проведено многоцентровое простое слепое рандомизированное плацебо-контролируемое в параллельных группах исследование ТАСТ (Trimetazidine in patients with Angina in Combination Therapy) у 177 больных с ИБС со стенокардией II–III ФК, не полностью контролируемой нитратами и β -АБ. Цель исследования – оценка эффективности триметазида в комбинированной терапии этими препаратами. Эффективность лечения оценивалась по следующим критериям: время до появления депрессии сегмента ST на 1 мм в ходе проб с ФН, время появления стенокардии, прирост продолжительности

нагрузочной пробы. Было установлено, что триметазидин достоверно повышал указанные показатели [24].

В проспективном рандомизированном открытом контролируемом российском исследовании ПАРАЛЛЕЛЬ [25] в параллельных группах сопоставлялись клиническая эффективность и влияние на качество жизни у 903 пациентов со стабильной стенокардией (средний возраст 61 год; 49,5% женщин) добавления к базовой, недостаточно эффективной терапии β -АБ, триметазида МВ (35 мг 2 раза в день) или изосорбида динитрата (20 мг 2 раза в день). У 65,1% пациентов диагноз ИБС был верифицирован пробой с ФН, у 16,1% – данными коронарографии; 49,6% пациентов ранее перенесли ИМ. Количество приступов стенокардии на момент включения в исследование составляло в среднем 11 в неделю. Сроки лечения – 12 нед. Было найдено, что добавление изосорбида динитрата дает более выраженный эффект в первые 4 нед лечения, однако в дальнейшем эффект триметазида (Предуктала МВ) нарастает и к 12-й неделе достоверно превосходит эффект изосорбида динитрата в снижении частоты приступов стенокардии и потребности в нитроглицерине. Триметазидин МВ в достоверно большей степени улучшает качество жизни пациентов, оцененное по специализированному вопроснику – the Seattle Angina Questionnaire [26] и достоверно реже вызывает побочные эффекты. В этом исследовании у пациентов старше 60 лет, страдающих СД или перенесших инсульт, добавление триметазида МВ к β -АБ обеспечило более выраженный антиангинальный эффект, чем добавление изосорбида динитрата.

Триметазидин у пожилых больных со стенокардией. Триметазидин влияет на метаболические процессы, оптимизирует энергетический механизм клетки при ишемии, защищает миокард больного с ИБС от ишемического повреждения. На фоне проведения 3-месячного курса лечения триметазидином в сочетании с основными ангиангинальными препаратами у пожилых больных отмечались урежение приступов стенокардии, улучшение функционального состояния миокарда по данным ЭхоКГ: триметазидин у больных пожилого возраста увеличивал ФВ ЛЖ и индекс нарушения сегментарной сократимости. Например, в исследовании TRIMER (Trimetazidine in Elderly People), проведенном в РФ у 72 пациентов в возрасте 65–80 лет со стабильной стенокардией напряжения II–III ФК, 3-месячное лечение триметазидином уменьшало частоту приступов стенокардии, увеличивало продолжительность пробы с ФН и снижало частоту появления депрессии сегмента ST на ЭКГ; отмечалась также положительная динамика показателей качества жизни [27]. Комбинация триметазида с пропранололом оказалась более эффективной, чем комбинация этого препарата с нитратом.

Триметазидин при физических тренировках больных со стенокардией. Триметазидин и физические тренировки благоприятно влияют на сердечно-сосудистую систему: отмечаются антиишемический эффект, повышение сократимости миокарда, улучшение функции ЛЖ, улучшение эндотелиальной функции. Физические тренировки улучшают перфузию миокарда, повышают синтез оксида азота и уменьшают его инактивацию [28]. В ФГБУ «ГНИЦ профилактической медицины» Минздрава России было показано, что добавление триметазида к основной терапии у больных с ИБС частично потенцирует эффект программы физических тренировок, а при самостоятельном действии (без тренировок) обладает свойством достоверно повышать физическую работоспособность больных (по результатам повторной ВЭМ-пробы), уменьшать ишемию миокарда (по данным сцинтиграфии миокарда, суточного ХМ ЭКГ), обладает также антиаритмическим эффектом. Препарат может

быть рекомендован для реабилитации больных после перенесенного ОИМ в случаях невозможности проведения физических тренировок из-за отсутствия в данном регионе системы реабилитационной помощи после ОИМ, наличия у пациента дефектов опорно-двигательного аппарата, нежелания пациента участвовать в организованных группах [29].

Триметазидин у больных со стенокардией в сочетании с СД. Триметазидин активизирует в миокарде метаболизм глюкозы, а также улучшает функцию эндотелия. Преимущественное использование в качестве энергетического субстрата глюкозы вместо свободных жирных кислот, по-видимому, оказывает дополнительный эффект при лечении больных СД и постинфарктной кардиомиопатией [30].

В работе, проведенной в Институте клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова [31], антиангинальный эффект триметазидина 60 мг/сут в большей степени проявлялся у больных со стенокардией в сочетании с нарушениями углеводного обмена, чем у больных со стенокардией и нормальным углеводным обменом. Эти результаты подтверждают данные, полученные другими авторами [32, 33].

В исследовании TRIMPOL I [20] у 50 больных с ИБС со стабильной стенокардией и СД при лечении триметазидином отмечены значительное улучшение переносимости ФН и снижение частоты приступов стенокардии. Было найдено также значительное снижение концентрации эндотелина-1, что подтверждает влияние этого препарата на миокард и сосудистый эндотелий [34].

Триметазидин у больных со стенокардией и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Длительное (не менее 1 года) применение триметазидина (35 мг/сут) в составе комплексной терапии больных с ИБС и ХОБЛ способствовало улучшению показателей сократимости миокарда (увеличение ФВ, уменьшение конечного диастолического объема ЛЖ и размеров предсердий), снижению частоты экстрасистолии [35].

Триметазидин у больных с ИБС и ХСН. Некоторые исследования позволяют предполагать, что изменения энергетического метаболизма, такие, как высокая скорость окисления жирных кислот, могут способствовать ухудшению функции сердца при сердечной недостаточности [36]. Триметазидин влияет на энергообразование, усиливая производство энергии за счет окисления глюкозы и уменьшения β -окисления жирных кислот (в результате образуется больше АТФ), и является эффективным средством при лечении стабильной стенокардии [37]. Исследования показали, что триметазидин оказывает кардиопротективные эффекты путем уменьшения окислительного повреждения, ингибирования воспаления и апоптоза и улучшения функции эндотелия и коронарной микроциркуляции [38]. Поэтому триметазидин считается перспективным для лечения ХСН. Дополнительное применение триметазидина при лечении пациентов с ХСН может снижать частоту госпитализаций, связанных с заболеванием сердца, выраженность клинических симптомов, улучшать функцию сердца и уменьшать структурное ремоделирование ЛЖ [39].

В исследовании ПРИМА [40] оценивались эффективность и безопасность применения триметазидина МВ в дозе 35 мг 2 раза в сутки в сочетании с общепринятой стандартной терапией у 876 пациентов со стабильной стенокардией II–III ФК в возрасте от 31 до 82 лет, перенесших ИМ не менее чем за 12 мес до включения. Пациенты были разделены на 2 группы: в группу триметазидина рандомизирован 751 (79,2%) пациент, в контрольную – 197 (20,8%) пациентов. ХСН диагностирована у 77% больных: в группе триметазидина – у 76,6%, в контрольной – у 80,7% пациентов. В группе получав-

ших триметазидин существенно снизилось общее число больных с ХСН, уменьшилась тяжесть ХСН. По сравнению с контрольной группой произошло статистически достоверное снижение таких симптомов ХСН, как повышенная утомляемость, одышка и наличие отеков нижних конечностей. Таким образом, назначение триметазидина МВ в комплексной терапии ИБС с ХСН является реальной возможностью повышения эффективности лечения таких больных. Показано, что триметазидин может улучшать течение сердечной недостаточности, функциональный статус пациентов и повышать их выживаемость. Происходит это в основном за счет выведения плохо сокращающихся сегментов сердца из состояния гибернации. При этом происходит уменьшение размеров сердца и увеличение ФВ.

В плацебо-контролируемом исследовании, в которое были включены 200 пациентов (средний возраст 54,7 года) с *ишемической кардиомиопатией*, сердечной недостаточностью, многососудистым поражением коронарных артерий и дисфункцией ЛЖ, терапией триметазидином в дозе 20 мг 3 раза в сутки в течение 24 мес привела не только к достоверному снижению частоты приступов стенокардии (на 87% в группе триметазидина vs 47% в группе плацебо), но и достоверному повышению ФВ и снижению смертности [41].

В другом исследовании у 61 больного с ишемической кардиомиопатией, ХСН и ФВ < 40% триметазидин (60 мг/сут) применяли в течение 4 лет. Каждые 6 мес проводились клинические обследования, включая ЭхоКГ и 6-минутный тест ходьбы. Лечение привело к снижению риска смерти (на 56%) по сравнению с теми, кто получал стандартную терапию ($p=0,0047$), снижению на 47% частоты госпитализаций, обусловленных сердечной недостаточностью ($p=0,002$). Отмечено достоверное улучшение ФВ ($p<0,001$). Кроме того, показано улучшение ФК сердечной недостаточности у лиц, получавших триметазидин (уменьшилось число больных III ФК по NYHA, появились пациенты с I ФК), в то время как в группе стандартной терапии все пациенты за 4-летний период перешли в III–IV ФК [38]. Другими словами, было показано, что препарат позитивно влияет на течение сердечной недостаточности и как следствие – снижает смертность при этом тяжелом осложнении.

Триметазидин улучшает сегментарную и общую систолическую функцию ЛЖ и повышает ФВ за счет восстановления функции сегментов с обратимой асинергией [42], уменьшает зоны оглушенного и спящего миокарда, благоприятно влияет на функцию эндотелия – увеличивается эндотелийзависимая релаксация сосудов [43].

Триметазидин при реваскуляризации миокарда. Ингибируя активность фермента 3-кетоацетил-КоА-тиолазы, триметазидин уменьшает β -окисление жирных кислот и достоверно снижает риск поражения миокарда во время эпизодов ишемии. Предотвращение поражения миокарда во время процедур реваскуляризации (ангиопластика, коронарное стентирование, АКШ) – крайне важная задача, решение которой может способствовать более благоприятному прогнозу у больных с ИБС. Назначение перед процедурой реваскуляризации миокарда препаратов цитопротективного действия играет важную роль в защите миокарда от повреждений вследствие ишемии и реперфузии. Триметазидин достоверно улучшает клинические показатели и показатели пробы с ФН у больных со стенокардией, перенесших реваскуляризацию. Лечение триметазидином позволяет уменьшить степень повреждения миокарда во время вмешательства, предотвратить возобновление стенокардии и улучшить функциональное состояние сердечной мышцы в послеоперационном периоде. Результаты проведенных рандомизиро-

ванных клинических исследований подтверждают выраженный антиишемический эффект триметазидина во время проведения первичной коронарной ангиопластики [44].

Благоприятный эффект триметазидина у больных с ИБС отмечался сразу после проведения ангиопластики. L. Bonello и соавт. [45] провели одноцентровое проспективное рандомизированное исследование, в котором оценивали однократный пероральный прием 60 мг триметазидина до проведения процедуры ЧККВ с целью предупреждения повреждения миокарда. Включались больные со стабильной стенокардией и однососудистым поражением коронарного русла. Больные были разделены на 2 группы: основную (136 больных), принимавшую препарат до ЧККВ, и контрольную (130 больных), не принимавшую триметазидин перед ЧККВ. Пациенты, имевшие при ЧККВ более чем 1 раздувание баллоном, исключались из исследования. Больным измеряли уровни тропонина I через 6, 12, 18 и 24 ч после ЧККВ. Хотя не было найдено статистически значимых различий в увеличении уровня тропонина I в обеих группах после успешной процедуры, однако у больных основной группы уровень тропонина I снижался в период 24 ч наблюдения после ЧККВ значительно и быстрее. Сделано заключение, что прием триметазидина перед процедурой ЧККВ значительно реже индуцирует повреждение (или инфаркт) миокарда.

В другом контролируемом рандомизированном исследовании [46] интракоронарное введение триметазидина сопровождалось достоверным увеличением времени до развития ишемического смещения сегмента ST и уменьшением величины этого смещения (при раздувании баллона) на 40%, т.е. препарат предотвращал зону поражения миокарда во время ишемии.

При операциях хирургического лечения ИБС триметазидин предотвращал поражение миокарда во время ишемии и реперфузии [47], а в пред- и послеоперационных периодах при приеме препарата отмечалось улучшение общей и локальной сократимости ЛЖ [48].

Назначение триметазидина накануне ЧККВ позволяет не только ограничить ишемическо-реперфузионное повреждение в послеоперационном периоде, но и улучшить систолическую функцию ЛЖ, повысить толерантность к нагрузке, а также уменьшить материальные затраты при 3-летнем ведении данной категории пациентов при условии последующего применения препарата [49].

Триметазидин (в дозе 20 мг 3 раза в день), назначенный за 2 дня до проведения инвазивных коронарных процедур (коронарография и др.), может уменьшить нефропатию, вызванную введением контрастного вещества, у больных с повышенным уровнем креатинина [50].

В рандомизированном исследовании EMIP-FR [51] у 19 725 больных в течение 24 ч от появления первых симптомов ОИМ триметазидин вводили внутривенно в виде болюса (40 мг) непосредственно перед тромболитической терапией (ТЛТ) или одновременно с ней, а затем с последующей длительной инфузией препарата со скоростью 60 мг/сут в течение 48 ч. Больных, ранее лечившихся триметазидином, не включали в исследование. Триметазидин не влиял на частоту осложнений и смертность в течение 35 дней наблюдения, однако оказывал статистически достоверный положительный эффект у больных с ОИМ без ТЛТ. Смертность больных, не получавших ТЛТ, составила у лечившихся триметазидином 13,3%, а у получавших плацебо – 13,5% ($p=0,027$). M. Vanach и соавт. [52] также считают, что благоприятное действие триметазидина у больных после ОИМ требует более весомых доказательств и проведения дополнительных крупных рандомизированных исследований.

А.Н. Коков и соавт. [53] в лечение больных с ОИМ включали системный тромболитический стрептокиназой в первые 6 ч, а далее к лечению β -АБ бисопрололом и ингибитором ангиотензинпревращающего фермента эналаприлом с 7–10-х суток заболевания добавляли триметазидин 70 мг/сут. Лечение продолжалось в течение 6 мес. При помощи магнитно-резонансной томографии (МРТ) и кино-МРТ оценивали морфофункциональные параметры ЛЖ. Комбинированное лечение достоверно замедляло процесс патологического постинфарктного моделирования ЛЖ.

Выраженность положительного эффекта триметазидина возрастает по мере увеличения продолжительности лечения.

Переносимость, побочные эффекты

Триметазидин хорошо переносится. Он является наиболее безопасным препаратом с доказанной клинической эффективностью среди метаболических цитопротекторов. Из побочных явлений встречаются нерезко выраженный дискомфорт в области желудка, тошнота, головная боль, головокружение, бессонница. Учитывая отдельные случаи возникновения или усиления экстрапирамидных симптомов (тремор, акинезия, гипертонус) на фоне приема триметазидина, препарат противопоказан пациентам с болезнью Паркинсона или симптомами паркинсонизма. При возникновении перечисленных симптомов, которые встречаются редко и полностью обратимы после отмены препарата, лечение триметазидином следует прекратить. Следует с осторожностью назначать триметазидин пациентам с выраженным поражением почек и пожилым пациентам с возрастной печеночной недостаточностью средней степени выраженности. Триметазидин не рекомендуется пациентам с почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 15 мл/мин), а также пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени.

Следует помнить, что триметазидин не предназначен для купирования приступов стенокардии и не показан для начального курса терапии нестабильной стенокардии или ИМ, а также при подготовке к госпитализации или в первые ее дни. Препарат не влияет на способность к вождению автомобиля и выполнению работ, требующих высокой скорости психоэмоциональных реакций.

Заключение

За последние годы в общей популяции больных с ИБС увеличилась пропорция лиц пожилого возраста, отмечается рост распространенности СД и ХСН, увеличилось число больных с ИБС, перенесших реваскуляризацию миокарда. Поэтому в стратегии лечения больных с ИБС наряду с препаратами гемодинамического действия необходимо уделять большое внимание обеспечению клеточной защиты, устранению последствий ишемии и реперфузии.

В последние годы отмечается значительный прогресс в области медикаментозного и хирургического лечения больных с ИБС. Тем не менее использовать эти достижения эффективно и в полной мере пока не удастся. Во многом это обусловлено проблемами экономического и организационного характера. Например, до сих пор в каждой группе антиангинальных препаратов преимущественно используются старые лекарства, а не современные, наиболее эффективные и безопасные, улучшающие прогноз больных с ИБС.

Проблемой медикаментозного лечения больных с ИБС является недостаточная приверженность пациентов избранной терапии и недостаточная готовность их последовательно изменять образ жизни. При медикаментозном лечении необходимы надлежащий регулярный контакт врача с больным, информирование больного о сущности заболевания и пользе назначе-

мых препаратов для улучшения прогноза. Пытаясь повлиять на прогноз жизни больных с помощью медикаментозной терапии, врач должен быть уверен, что предписываемые им лекарственные средства действительно принимаются больным, причем в соответствующих дозах и по рекомендуемой схеме лечения.

Назначение антиангинальных препаратов в практической работе врача-кардиолога зачастую осуществляется эмпирическим путем, методом проб и ошибок, динамического наблюдения и собственного опыта. Следует стремиться к индивидуальному подбору терапии, который заключается в обосновании назначения конкретного препарата или комбинации антиангинальных препаратов, выборе рациональной схемы лечения, включая использование других препаратов помимо антиангинальных и антиишемических средств.

В настоящее время на «естественное» течение стабильной стенокардии влияет комплекс противоишемического, антитромботического, гипотензивного, гиполипидемического, цитопротективного и других видов лечения, а также нередкие оперативные вмешательства по реваскуляризации миокарда, что придает заболеванию новое развитие, связанное с результатами проводимых вмешательств.

Триметазидин – пиперазиновое производное, оказывающее кардиопротективный эффект при ишемии миокарда благодаря прямому влиянию на кардиомиоциты. Препарат уменьшает выраженность внутриклеточного ацидоза и защищает внутриклеточный гомеостаз от перегрузки кальцием и натрием, а также действия свободных кислородных радикалов (уменьшение окислительного стресса). Не взаимодействуя непо-

средственно со свободными радикалами, препарат способен ослаблять негативные действия интенсификации свободнорадикального окисления при ИБС. Триметазидин может предупредить внутрикоронарную агрегацию и адгезию тромбоцитов, вызываемые аденозиндифосфатом, норадреналином и коллагеном; его антиагрегантный эффект, по-видимому, обусловлен способностью ограничивать поступление и накопление ионов кальция в тромбоцитах. Важную роль в эффективности лечения и прогнозе выживаемости больных с ИБС играют результаты повторных обследований, возможность своевременной госпитализации, диспансерное наблюдение, вторичная профилактика с включением кардиопротективных препаратов, обладающих разнообразными доказанными полезными действиями [54–56].

Результаты клинических исследований показали, что триметазидин обладает выраженной антиангинальной эффективностью и хорошей переносимостью как при монотерапии, так и в комбинации с другими лекарственными средствами [57–59]. Включение триметазида в основную терапию больных со стенокардией отражает не только признание практическими врачами антиангинальной и антиишемической эффективности препарата, но и необходимость коррекции метаболических нарушений у больных с ИБС. Включение метаболического миокардиального цитопротектора Предуктала МВ в схему лечения больных с ИБС в соответствии с показаниями позволит существенно повысить эффективность терапии хронической ИБС и обеспечить улучшение качества жизни пациентов.

Со списком литературы вы можете ознакомиться на сайте журнала <http://con-med.ru>

Коронарная ангиопластика и стентирование у больных ишемической кардиомиопатией (клинический случай)

А.Н.Самко, Е.В.Меркулов, В.М.Миронов, Д.Н.Филатов

ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России, Москва

На сегодняшний день, по данным экспертов Всемирной организации здравоохранения, ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает первое место в структуре общей смертности. Также ИБС является основной причиной потери трудоспособности лиц зрелого возраста. Особое положение в общей структуре ИБС занимает ишемическая кардиомиопатия (ИКМП). ИКМП – это заболевание миокарда, развивающееся на фоне нарушения кровоснабжения вследствие атеросклероза коронарных артерий и характеризующееся нарушением сократительной функции и увеличением всех камер сердца в сочетании с симптомокомплексом хронической сердечной недостаточности (ХСН) [1]. Еще в 1969 г. N.Raferу ввел понятие «ишемическая несостоятельность сердца», обращая внимание на то, что основным клиническим проявлением данного патологического состояния является сердечная недостаточность. В 1972 г. T.Atkinson и V.Virtmani описали застойную ХСН, обусловленную ИБС без предшествующего инфаркта миокарда (ИМ). В 1979 г. G.Burch, описывая ХСН у больных, страдающих ИБС, предложил термин «ишемическая кардиомиопатия», который впоследствии получил повсемест-

ное распространение в зарубежной литературе и стал общепризнанным. В настоящее время комитет экспертов Американской ассоциации кардиологов предложил отказаться от термина «ишемическая кардиомиопатия», считая данное состояние одной из форм ИБС [2]. На наш взгляд, этот термин имеет право на существование, потому что как нельзя лучше характеризует данную группу пациентов.

Механизмы развития ИКМП остаются в значительной степени неизученными. Основной причиной заболевания является множественное атеросклеротическое поражение коронарных артерий, при этом в основе миокардиальной дисфункции лежит гипоксия сердечной мышцы, усугубляемая снижением объема кровотока на единицу массы миокарда и уменьшения коронарной перфузии, что в конечном итоге приводит к развитию гибернирующего и «оглушенного» миокарда [3, 4]. Гибернация миокарда характеризуется ограниченной сократительной функцией в живой ткани. Эта дисфункция способна полностью нормализоваться при восстановлении коронарного кровоснабжения. Гибернация – адаптивный активно регулируемый процесс снижения сократительной функции миокарда пропорционально