

Наблюдавшееся снижение уровня СРБ также должно приниматься во внимание, поскольку это свидетельствует в пользу более благоприятного исхода сосудистого заболевания [12]. Повышение концентрации ЛПВП также может играть позитивную роль, тогда как снижение концентрации ЛПВП однозначно сопряжено с повышенным риском развития кардиоваскулярных событий [13].

НЯ встречались в незначительном количестве, в общей сложности лишь у одного больного было выявлено клинически значимое повышение ферментов печени, с прекращением терапии эти показатели нормализовались. У другого больного наблюдался зуд, что однозначно могло быть связано с фактом применения препарата. Прочих существенных НЯ отмечено не было.

Ранее предполагавшаяся возможность развития нарушения функции почек не реализовалась, показатели СКФ у больных значительно не изменялись, хотя длительное наблюдение данного показателя у обследуемой популяции не завершено [14].

В заключение хотелось бы сказать, что на основании нашего исследования можно сделать вывод, что исследованный препарат – розувастатин компании «Гедеон Рихтер» – обладает выраженным действием в отношении снижения концентрации липидов крови наряду с благоприятными дополнительными эффектами на состояние больных, страдающих цереброваскулярными заболеваниями.

Литература

1. Lewington S, Whitlock G, Clarke R et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a metaanalysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet* 2007; 370: 1829–39.

2. Cobain MR, Pencina MJ, D'Agostino RB Sr et al. Lifetime risk for developing dyslipidemia: the Framingham Offspring Study. *Am J Med* 2007; 120: 623–30.
3. Mills EJ, Rachlis B, Wu P et al. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: a network meta-analysis involving more than 65,000 patients. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1769–81.
4. Amarenco P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *Lancet Neurol* 2009; 8: 453–63.
5. Feher G. Statin therapy in patients with cerebrovascular disorders. [Statinkezelés cerebrovaszkuláris betegekben.] *H3áziorvos Továbbképző Szemle* 2009; 14: 519–25.
6. Feher A, Pusch G, Koltai K et al. Statin therapy in the primary and the secondary prevention of ischaemic cerebrovascular diseases. *Int J Cardiol* 2011; 148: 131–8.
7. http://www.webbeteg.hu/cikkek/jogi_esetek/1385/generikuskontra-originalis-gyogyszerek [Hungarian].
8. Feher A, Pusch G, Harang G et al. Generic statins in cardiovascular medicine. *J Bioequiv Availab* 2012. Doi: 10.4172/jbb.52-003
9. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011; 32: 1769–818.
10. Kesselheim AS, Misono AS, Lee JL et al. Clinical equivalence of generic and brand-name drugs used in cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008; 300: 2514–26.
11. Crouse JR 3rd, Raichlen JS, Riley WA et al. Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR Trial. *JAMA* 2007; 297: 1344–53.
12. Kostapanos MS, Elisaf MS. JUPITER and satellites: Clinical implications of the JUPITER study and its secondary analyses. *World J Cardiol* 2011; 3: 207–14.
13. Jafri H, Alsheikh-Ali AA, Karas RH. Meta-analysis: statin therapy does not alter the association between low levels of high-density lipoprotein cholesterol and increased cardiovascular risk. *Ann Intern Med* 2010; 153: 800–8.
14. Kostapanos MS, Milionis HJ, Elisaf MS. Rosuvastatin-associated adverse effects and drug-drug interactions in the clinical setting of dyslipidemia. *Am J Cardiovasc Drugs* 2010; 10: 11–28.

Роль триметазидина как энергетического модулятора в регуляции метаболизма миокарда при ишемической болезни сердца

Г.Б.Дорофеева, И.В.Дорофеев, Ю.В.Трофимова

ГБОУ ВПО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова Минздрава России

Заболелания сердечно-сосудистой системы атеросклеротического генеза – хронические состояния, развивающиеся и прогрессирующие на протяжении всей жизни, остаются наиболее актуальными проблемами здравоохранения. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной инвалидности и смертности. Экспертами Всемирной организации здравоохранения прогнозируется дальнейший рост сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, обусловленный особенностями образа жизни и старением населения.

В России вклад ССЗ в общую смертность составляет 57% [1]. Развитие ССЗ связано с особенностями образа жизни и наличием модифицированных факторов риска, таких как курение, артериальная гипертензия, недостаточная физическая активность, нездоровое питание, избыточная масса тела, психосоциальные факторы. Модификация факторов риска приводит к снижению заболеваемости и смертности от ССЗ [1].

Фармакотерапия ишемической болезни сердца (ИБС) представляет собой одну из наиболее актуальных проблем современной кардиологии. Предупреж-

дению развития кардиоваскулярных катастроф, улучшению прогноза, качества жизни у пациентов с ИБС способствуют стандартная медикаментозная терапия, которая направлена на уменьшение потребности миокарда в кислороде вследствие урежения частоты сердечных сокращений (ЧСС), увеличение коронарного кровотока, снижения пред- и постнагрузки, что достигается применением β-адреноблокаторов (β-АБ), ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), антагонистов кальция (АК), нитратов, статинов, антиагрегантов [1–3]. Однако стандартная фармакотерапия пациентов с ИБС, направленная на уменьшение потребности миокарда в кислороде или на увеличение его доставки вследствие вазодилатации, может оказаться недостаточной для предупреждения ишемических эпизодов [1–3].

Ишемия и кардиоцитопротекция

Концепция метаболической защиты миокарда – кардиоцитопротекция – основана на применении миокардиальных цитопротекторов, оптимизирующих утилизацию кислорода и обмен энергетических субстратов в кардиомиоцитах, при этом субстраты

используют меньшее количество кислорода на одну единицу образуемого АТФ, происходит увеличение окисления глюкозы путем ингибирования окисления свободных жирных кислот (СЖК), что способствует коррекции процессов метаболизма в ишемизированном участке миокарда, снижению потребности миокарда в кислороде и оптимизации энергетического метаболизма миокарда [5]. На протяжении последних нескольких лет получены новые данные о влиянии миокардиальных цитопротекторов, способных модифицировать метаболизм кардиомиоцитов, на течение стабильной стенокардии и качество жизни пациентов с ИБС [6].

В нормальных физиологических условиях для энергообеспечения миокарда необходимы углеводы – глюкоза и СЖК [7, 8]. Глюкоза проникает через мембрану кардиомиоцитов с помощью специального белка-переносчика GLUT4, далее глюкоза и лактат в процессе гликолиза превращаются в пируват. При аэробном гликолизе из одной молекулы глюкозы синтезируются 32 молекулы АТФ, при анаэробном гликолизе – только две.

Таким образом, при окислении глюкозы в митохондриях синтезируется больше энергетических субстратов в расчете на 1 моль кислорода, чем при использовании жирных кислот. СЖК проникают через мембрану кардиомиоцитов, частично эстерифицируются с формированием триглицеридов, накапливающихся внутри клетки и превращающихся в активную форму – ацил-КоА (ацил-КоА), который в митохондриях вступает в цикл Кребса (трикарбоновых кислот). Основным энергетическим субстратом миокарда при достаточном количестве кислорода являются СЖК, которые служат источником от 60 до 80% АТФ. Для образования эквивалентного количества АТФ при окислении СЖК по сравнению с глюкозой необходимо на 10% больше кислорода, т.е. они менее выгодны как источник энергии. При развитии ишемии аэробное окисление СЖК и глюкозы снижается. Анаэробный гликолиз при развитии выраженной ишемии становится основным источником АТФ, для которого используются запасы гликогена. В кардиомиоцитах накапливаются промежуточные продукты обмена СЖК – ацилкарнитин, ацил-КоА, подавляется активность пируватдегидрогеназы, что приводит к снижению утилизации пирувата, который превращается в лактат и, накапливаясь вместе с H^+ , приводит к снижению внутриклеточного pH и нарушению функции кардиомиоцитов. При прогрессировании ишемии выраженность этих нарушений возрастает, что способствует развитию ацидоза и последующей дисфункции кардиомиоцитов с развитием в них необратимых изменений. Кардиотоксический эффект СЖК при возникновении ишемии развивается вследствие того, что они способны ингибировать утилизацию глюкозы, снижать функцию митохондрий и скорость синтеза АТФ, повышать проницаемость клеточных мембран кардиомиоцитов для ионов кальция, что приводит к избыточному накоплению кальция внутри них и возможности последующего развития жизнеугрожающих тахикардий [7, 8].

Нарушения метаболизма миокарда при развитии ишемии представляют возможность для фармакологического воздействия, направленного на оптимизацию энергетического метаболизма миокарда, позволяющего ингибировать окисление СЖК и стимулировать внутриклеточный обмен глюкозы, вследствие чего субстраты используют меньшее количество кислорода на одну единицу синтезируемого АТФ. Таким действием обладают миокардиальные цитопротекторы, антиангинальный эффект которых связан не с гемодинамическим действием, а непосредственно с модификацией метаболизма кардиомиоцитов [9].

Триметазидин

В современной клинической практике из миокардиальных цитопротекторов наиболее изученным и доказавшим свою эффективность является триметазидин модифицированного высвобождения (МВ), рекомендованный для лечения стабильной ИБС [10]. Триметазидин [производное пиперазина – 1-(2,3,4-триметоксисбензил) пиперазина дигидрохлорида] обладает антигипоксантами и антиоксидантной фармакологической эффективностью. Механизм действия триметазидина: препарат путем селективного ингибирования митохондриальной длинноцепочечной 3-кетоацил-КоА-тиолазы (3-КАТ) и, вероятно, карнитин-пальмитол-трансферазы-1 уменьшает окисление жирных кислот и стимулирует использование глюкозы.

При ишемии миокарда происходит повышенное окисление жирных кислот, приводящее к увеличению расхода кислорода на единицу АТФ, между тем потребность ишемизированного миокарда в кислороде увеличивается до критического состояния при дефиците кислорода [10–12]. За счет частичного ингибирования длинноцепочечной 3-КАТ, фермента, необходимого для окисления жирных кислот, уменьшения образования ацетил-КоА и НАД $\cdot$ H, триметазидин способствует разблокированию пируватдегидрогеназы и переключению энергетического метаболизма миокарда на утилизацию глюкозы путем более выгодного получения энергии – гликолиза (анаэробное расщепление глюкозы до лактата) и окислительного декарбоксилирования (аэробное окисление в цикле Кребса), что способствует синтезу большего количества молекул АТФ на одну потребляемую молекулу кислорода, снижению дефицита кислорода и улучшению баланса между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой, улучшению процессов метаболизма в ишемизированных кардиомиоцитах.

Следовательно, устранение дефицита внутриклеточного уровня АТФ, возникающего в условиях ишемии миокарда, составляет основу антиишемического кардиопротективного действия препарата. Под влиянием кардиопротективного эффекта препарата в отношении кардиомиоцитов и эндотелиальных клеток обеспечивается защита миокарда от некроза и апоптоза, что способствует снижению тяжести и длительности эпизодов ишемии, повышению сократимости «спящего» миокарда и улучшению систолической и диастолической функции левого желудочка (ЛЖ). Кроме того, под действием триметазидина избыток СЖК, поступающих в кардиомиоциты, направляется на синтез фосфолипидов. Следствием этого является уменьшение содержания СЖК, увеличивается обмен мембранных фосфолипидов, что способствует их включению в мембрану кардиомиоцитов, снижению пассивной проницаемости мембран, и тем самым обеспечивается защита мембран от повреждений. Происходит восстановление структурной целостности клеточных мембран, что выявляет мембранопротекторные свойства препарата [10–12].

Основные метаболические эффекты триметазидина способствуют устранению внутриклеточного ацидоза. В условиях ацидоза восстанавливается функционирование ионных каналов, устраняется высокая концентрация внутриклеточного кальция, нормализуется внутриклеточное содержание ионов калия и натрия, наблюдающихся при ИБС. Метаболические эффекты триметазидина препятствуют повреждающему действию свободных радикалов, перерастяжению кардиомиоцитов, что способствует уменьшению выхода креатинфосфокиназы из кардиомиоцитов и снижению выраженности ишемических повреждений миокарда [10–12].

Экспериментальные исследования показали, что триметазидин воздействует непосредственно на ише-

мизированные кардиомиоциты [13]. В исследованиях *in vitro* показано индуцированное арахидоновой кислотой дозозависимое уменьшение агрегации тромбоцитов. При экспериментальном инфаркте показано, что препарат блокирует проникновение нейтрофилов в миокард [14]. Эффект триметазидина на активность ферментов, вовлеченных в окисление жирных кислот, был изучен на модели изолированных работающих сердец крыс, при этом препарат не оказывал влияние на потребление кислорода в условиях аэробной перфузии. При ишемии активация пируватдегидрогеназы на 37% способствовала окислению глюкозы на 210% [13, 14].

Большое количество клинических исследований было посвящено оценке антиангинальной эффективности триметазидина. Так, по данным J.Passeron*, у 54 пациентов со стабильной стенокардией напряжения (СШ), принимавших триметазидин, отмечено достоверное увеличение объема выполненной работы на 62% при уменьшении количества ангинозных приступов в неделю на 64% без изменения показателей гемодинамики и при отсутствии побочных эффектов [11]. P.Sellier отметил, что на фоне приема препарата у 32 больных с ИБС достоверно повышался порог ишемии, увеличивалась толерантность к физической нагрузке (ТФН), при этом по данным нагрузочных тестов объем выполненной работы увеличился на 25% ($p=0,012$), продолжительность нагрузки – на 114 с ($p=0,016$) и время до появления депрессии сегмента ST на 1 мм ниже изолинии – на 90 с ($p=0,034$) [10].

Антиангинальная эффективность триметазидина, АК и β -АБ продемонстрирована в сравнительных исследованиях. В многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании TEMS (Trimetazidine European Multicenter Study) 149 пациентам с СШ назначался в режиме монотерапии триметазидин 60 мг/сут или пропранолол 120 мг/сут в течение 3 мес [15]. По влиянию на клинические показатели и ТФН схемы лечения были одинаково эффективны. В группе триметазидина отмечено увеличение времени нагрузки на 33 с ($p=0,01$), времени нагрузки до появления депрессии сегмента ST на 1 мм от изолинии – на 51 с ($p<0,001$), времени нагрузки до развития болевого приступа – на 67 с ($p<0,001$) и общей выполненной работы – на 330 кГм ($p=0,027$).

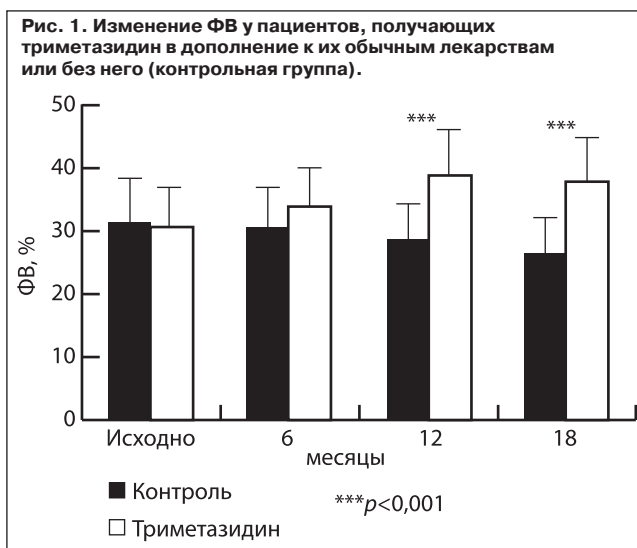
В рандомизированном двойном слепом перекрестном исследовании 39 пациентам с СШ (количество ангинозных приступов в неделю составило 2,4) в течение двух 6-недельных периодов назначали триметазидин (60 мг/сут) или нифедипин (40 мг/сут) [11]. На основании анализа клинических данных и результатов теста с физической нагрузкой в конце каждого курса лечения выявлено, что триметазидин в режиме монотерапии не уступает по эффективности нифедипину. При этом триметазидин не влиял на показатели гемодинамики – ЧСС, артериальное давление и двойное произведение [16].

Триметазидин, оптимизируя метаболизм кардиомиоцитов, не только обладает антиангинальным действием, но и способствует сохранению жизнеспособности и функциональной активности хронически ишемизированного миокарда [15,

16]. Нарушения локальной сократимости миокарда при ишемии предшествуют изменениям на электрокардиограмме (ЭКГ). По данным стресс-эхокардиографии с добутамином, при нарушении локальной сократимости миокарда выявлено положительное влияние триметазидина [17]. По данным эхокардиографии отмечено увеличение индекса подвижности стенок ЛЖ в сравнении с плацебо, триметазидин достоверно уменьшал ишемию миокарда во время фармакологической пробы. На фоне приема препарата значительно увеличивались время инфузии ($p=0,019$) и доза добутамином ($p=0,003$), что позволило предположить наличие у триметазидина кардиопротективного эффекта во время ишемии.

Триметазидин является единственным разрешенным препаратом из миокардиальных цитопротекторов для лечения стенокардии

*Приведенные в статье исследования проводились с применением оригинального триметазидина.



в комбинации с любым классом антиангинальных средств [18, 19].

Данные клинических исследований подтверждают целесообразность применения триметазидина как компонента комбинированной терапии ССН вследствие воздействия на разные звенья патогенеза ишемии миокарда. Так, в исследованиях показано, что комбинированная терапия триметазидином и β -АБ или АК у пациентов с ССН улучшила состояние пациентов.

В многоцентровом плацебо-контролируемом исследовании у 67 пациентов с ССН предшествующее лечение дилтиаземом (180 мг/сут) было недостаточно эффективным [19]. Эти пациенты были рандомизированы на дополнительный прием триметазидина (60 мг/сут) или плацебо. Через 6 мес комбинированной терапии у 87,5% ($p < 0,001$) и 78% ($p < 0,01$) пациентов соответственно на 25% уменьшились число приступов стенокардии и количество принимаемых таблеток нитроглицерина по сравнению с предшествующей монотерапией дилтиаземом. Продолжительность нагрузочных тестов в двух группах была схожа, за исключением порога ишемии, определяемого по времени нагрузки до появления депрессии сегмента ST на 1 мм ниже изолинии. Этот показатель в основной группе возрастал на 2 мин 41 с ($p < 0,001$) и достоверно не изменялся в группе плацебо. Объем выполненной работы также был больше в группе триметазидина – 1445,9 кГм ($p < 0,001$) в сравнении с группой плацебо – 563,7 кГм ($p = 0,012$) [14].

В другом исследовании A. Michaelides и соавт. у 53 пациентов со стабильной стенокардией на фоне приема пропранолола в дозе 120 мг/сут с недостаточной эффективностью сравнивалась эффективность триметазидина 60 мг/сут и изосорбида динитрата 40 мг/сут, назначаемых дополнительно [20]. Оказалось, что комбинация пропранолола с триметазидином достоверно в большей степени, чем комбинация пропранолола с изосорбидом динитратом, снижает количество приступов стенокардии на 63% ($p < 0,01$) и 31% ($p < 0,01$) соответственно, улучшает показатели велоэргометрии: время до появления депрессии сегмента ST на 1 мм возросло на 81 с ($p < 0,05$), время до развития болевого приступа увеличилось на 125 с ($p < 0,05$) в сравнении с монотерапией. Данное исследование показало большую эффективность комбинации триметазидина с пропранололом, чем двух антиангинальных препаратов с гемодинамическим механизмом действия на фоне хорошей переносимости триметазидина при отсутствии влияния на параметры гемодинамики.

Способность триметазидина усиливать антиангинальную эффективность β -АБ, АК и нитратов, обеспечивая дополнительный клинический эффект и по-

вышение ТФН у больных с ССН через 4 нед лечения, продемонстрирована в исследовании TRIMPOL [18].

В исследовании TRIMPOL-II были включены 347 больных с ССН, резистентных к терапии метопрололом 100 мг/сут. Данное исследование позволило подтвердить антиангинальную эффективность триметазидина 60 мг/сут, целесообразность его применения в качестве 2-го компонента комбинированной терапии, что позволило сохранить позитивное воздействие препарата на показатели нагрузочного теста через 3 мес лечения [18]. Отмечалось улучшение течения заболевания среди пациентов с ИБС, которым была ранее проведена баллонная коронарная ангиопластика или аортокоронарное шунтирование.

В исследовании TACT (Trimetazidine in Angina Combination Therapy), включившем 177 пациентов с ССН, которым в течение 1 нед проводилась монотерапия нитратами пролонгированного действия (52%) или β -АБ (48%), были получены аналогичные результаты [19]. К антиангинальной терапии назначался триметазидин (90 пациентов) или плацебо (87 пациентов). После 12 нед терапии наблюдалось снижение количества приступов стенокардии с $5,6 \pm 0,6$ до $2,7 \pm 0,5$ в группе триметазидина, в группе плацебо – с $6,8 \pm 0,7$ до $5,1 \pm 0,7$ ($p < 0,05$); количества потребляемых короткодействующих нитратов – с $5,2 \pm 0,9$ до $2,8 \pm 0,8$ и с $5,5 \pm 0,8$ до $4,1 \pm 0,9$ ($p > 0,05$) соответственно. Значимое возрастание продолжительности нагрузочной пробы наблюдалось на фоне терапии триметазидином с $417,7 \pm 14,2$ до $506,8 \pm 17,7$ с в основной группе и с $435,3 \pm 14,8$ до $458,9 \pm 16,2$ с в группе плацебо ($p < 0,05$); времени до появления депрессии сегмента ST на 1 мм – с $389,0 \pm 15,3$ до $479,6 \pm 18,6$ с в основной группе, в группе плацебо – с $411,8 \pm 15,2$ до $428,5 \pm 17,3$ с ($p < 0,05$); времени до появления приступа стенокардии – с $417,0 \pm 16,9$ до $517,3 \pm 21,0$ с в основной группе, в группе плацебо – с $415,1 \pm 16,5$ до $436,4 \pm 18,5$ с ($p < 0,005$), без влияния на параметры гемодинамики [21].

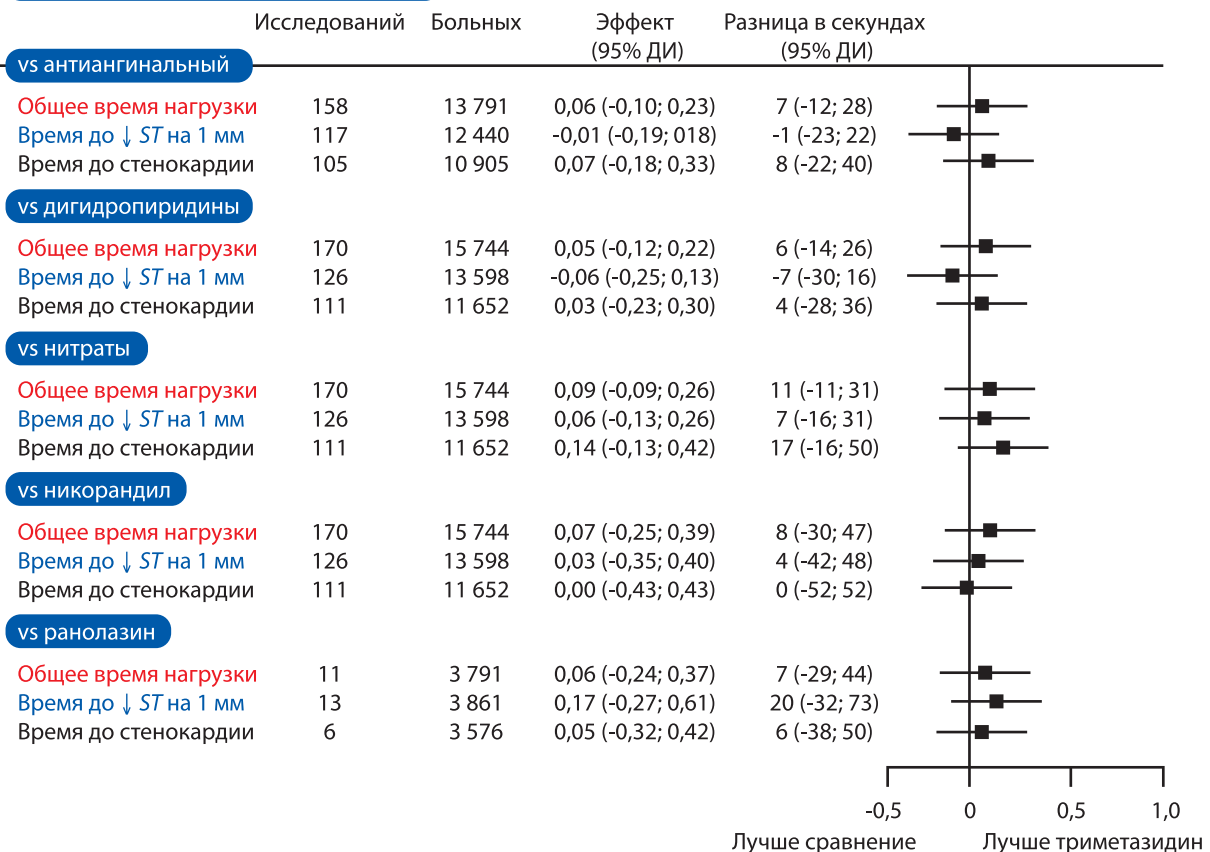
В российских исследованиях ПРЕМЬЕРА и ТРИУМФ, включавших 846 пациентов с ССН, недостаточно контролируемой антиангинальными препаратами гемодинамического действия, 3-месячная терапия триметазидином 70 мг/сут в дополнение к комбинированной традиционной антиангинальной терапии наряду со снижением количества приступов стенокардии и потреблением короткодействующих нитратов в неделю (более чем в 3 раза) достоверно улучшала оценку пациентами качества жизни. Следовательно, триметазидин для усиления антиангинальной эффективности β -АБ, АК и нитратов может быть назначен на любом этапе терапии стабильной стенокардии [4].

Д.М.Аронов и соавт. продемонстрировали, что клинические эффекты триметазидина – частота и продолжительность ишемии миокарда, полученные при повторных нагрузочных пробах, суточном мониторинге ЭКГ или радионуклидном изучении перфузии миокарда, показатели физической работоспособности – сопоставимы с эффектами длительных физических тренировок по программе реабилитации больных, перенесших острый инфаркт миокарда. При сочетании проведения тренировок и приема препарата триметазидин потенцирует эффект тренировок [22]. Триметазидин может служить альтернативой физическим тренировкам у больных, перенесших острый инфаркт миокарда, без последующей возможности проходить реабилитацию в соответствующих центрах.

Метаанализ, посвященный эффективности использования триметазидина для лечения ИБС, который был проведен итальянскими учеными M. Marzilli и соавт. в 2003 г., является самым крупным анализом [21]. Было отобрано 23 крупных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований, проведенных с 1985 по 2001 г. с участием

Рис. 2. Сравнительная антиангинальная эффективность разных классов лекарств при ИБС.

Триметазидин vs сравнение



Danchin N et al. Cardiology 2011; 120: 59–72. Doi: 10.1159/000332369

1378 пациентов с ССН, в которых сравнивалась эффективность триметазида с другими антиангинальными препаратами или плацебо. Исследования продемонстрировали высокую эффективность триметазида при его хорошей переносимости в сравнении с плацебо по влиянию на клинический статус: уменьшилось количество приступов стенокардии в неделю (в среднем 1,44, 95% доверительный интервал – ДИ -2,10–-0,79; $p < 0,0001$) и число потребляемых таблеток нитроглицерина в неделю (-1,47 95% ДИ -2,20–-0,73; $p < 0,0001$); возросла ТФН – увеличение времени до появления депрессии сегмента ST на 1 мм ($p = 0,0002$).

Клинические исследования продемонстрировали, что триметазидин оказывает благоприятное влияние на фракцию выброса (ФВ) и систолическую дисфункцию ЛЖ у пациентов с ишемической кардиомиопатией [17, 23]. Изучены преимущества добавления триметазида (60 мг/сут) в классическую схему лечения сердечной недостаточности в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у 20 пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) III и IV функционального класса (ФК) по NYHA (New York Heart Association) [23]. Через 6 мес у больных, получавших триметазидин, наблюдалось значительное улучшение состояния по показателям тяжести одышки, величины ФВ ЛЖ и объема сердечного выброса (соответственно $p < 0,001$, $p < 0,018$ и $p < 0,034$) в сравнении с группой плацебо.

D.Naroli и соавт. (2005 г.) исследовали влияние длительной терапии триметазином на показатели сократительной способности ЛЖ у больных с ишемической кардиомиопатией [24]. Для проведения двойного слепого плацебо-контролируемого исследования был рандомизирован 61 пациент с ишемической кардио-

миопатией и ХСН II–IV ФК по NYHA с систолической дисфункцией (ФВ ЛЖ $30 \pm 1\%$). Дополнительно к традиционной терапии 30 пациентам назначался триметазидин 60 мг/сут.

Через 18 мес лечения отмечено уменьшение ФК ХСН по NYHA, улучшение сократимости миокарда ЛЖ – прирост ФВ ЛЖ составил 7% ($p < 0,001$), тогда как в группе сравнения этот показатель уменьшился на 5% ($p > 0,05$); рис. 1, замедление процесса ремоделирования ЛЖ – конечно-диастолический объем ЛЖ в основной группе незначительно уменьшился, тогда как в группе сравнения возрастал ($p < 0,001$). Этому соответствовали постоянный уровень С-реактивного белка в плазме крови в группе триметазида и увеличение этого показателя в группе сравнения ($p < 0,001$). Авторы предположили, что подавлению воспаления способствует улучшение процессов метаболизма в кардиомиоцитах и эндотелиальных клетках, что ведет к повышению сократимости и коронарного кровотока, предупреждает некроз и апоптоз.

По данным исследований, назначение перед реваскуляризацией миокарда (ангиопластика, стентирование, аортокоронарное шунтирование) препаратов цитопротективного действия подтверждает выраженный антиишемический эффект триметазида, что способствует защите миокарда и оказывает более благоприятный прогноз на течение ИБС.

Интересны данные N.Danchin и соавт., проводивших сравнение эффективности триметазида с другими антиишемическими препаратами, не влияющими на ЧСС [25, 26]. Были представлены результаты 218 клинических исследований, проведенных в последние годы с участием 19 028 больных с ИБС. Эффект триметазида достоверно отличался от плацебо по влиянию на

клинические проявления стенокардии и ТФН. Общая продолжительность физической нагрузки возросла в среднем на 46 с (95% ДИ 28–66), продолжительность нагрузки до появления депрессии интервала ST на 1 мм увеличилась на 55 с (95% ДИ 35–77), время до появления загрудинной боли увеличилось на 54 с (95% ДИ 24–84) в группе больных, получавших триметазидин, по сравнению с плацебо. При сравнении действия триметазидина и других антиангинальных препаратов, не влияющих на ЧСС (дигидропиридины, нитраты, нитроглицерин, ранолазин) был продемонстрирован сопоставимый эффект (рис. 2).

Триметазидин является единственным препаратом из группы антиангинальных корректоров метаболизма миокарда с достоверно доказанной клинической эффективностью при лечении ССН вследствие его прямого воздействия на ишемизированный миокард, способствующего более рациональному использованию поступающего кислорода, эффект которого сопоставим по антиангинальному эффекту с β -АБ, АК и нитратами.

Таким образом, доказательная база по эффективности триметазидина при ИБС убедительна. Триметазидин рекомендован Европейским обществом кардиологов в 1997 г., 2006 г. – в качестве препарата для метаболической терапии при ССН. Триметазидин включен в рекомендации Комитета экспертов Всероссийского научного общества кардиологов, согласно которым триметазидин назначается в дозе 35 мг 2 раза в сутки в любой комбинации с антиангинальными средствами.

Предизин

Одним из препаратов триметазидина является Предизин фармацевтической компании «Гедеон Рихтер» (Венгрия), имеющей более чем вековой опыт работы на рынке лекарственных средств и высокий авторитет во всем мире. После приема внутрь Предизин быстро и практически полностью абсорбируется в желудочно-кишечном тракте, при этом биодоступность его составляет около 90%. T_{max} в плазме крови достигается приблизительно за 5 ч. Через 24 ч концентрация в плазме крови остается на уровне, превышающем 75% концентрации, определяемой через 11 ч. При этом прием пищи не влияет на фармакокинетические свойства Предизина. Равновесное состояние достигается через 60 ч. Связывание с белками плазмы крови – около 16%. Легко проникает через гистогематические барьеры. Предизин выводится из организма в основном почками (около 60% – в неизменном виде). Период полувыведения у здоровых добровольцев составляет около 7 ч, у пациентов старше 65 лет – около 12 ч. Почечный клиренс Предизина прямо коррелирует с клиренсом креатинина, а печеночный клиренс снижается с возрастом.

Показаниями к применению препарата Предизин являются ИБС, профилактика приступов стенокардии. Предизин может быть назначен на любом этапе лечения стенокардии в составе комбинированной антиангинальной терапии для усиления эффективности β -АБ, АК и нитратов. Предизин может быть полезен при наличии противопоказаний или непереносимости стандартных антиангинальных препаратов. Кроме того, препарат применяется при лечении вестибулярных паросимпатических ишемической природы (головокружение, шум в ушах, нарушение слуха).

Заключение

При ИБС патогенетически обоснованной терапией является воздействие на процессы метаболизма в кардиомиоцитах, направленное на увеличение эффективности утилизации кислорода миокардом в условиях ишемии, что способствует снижению тяжести и длительности эпизодов ишемии миокарда, повышению сократимости «спящего» миокарда и улучшению диа-

столической и систолической функции ЛЖ. Отсутствие гемодинамических эффектов у Предизина позволяет назначать препарат независимо от сократительной функции миокарда, уровня артериального давления, особенностей сердечного ритма. Следовательно, триметазидин (Предизин) можно рассматривать как оптимальное средство лечения пациентов с ИБС и сердечной недостаточностью (в том числе пациентов старших возрастных групп, при этом не влияя на параметры гемодинамики), способное усиливать лечебное действие традиционных антиангинальных препаратов.

Литература

1. Кардиоваскулярная профилактика. Национальные рекомендации. М., 2011.
2. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике. Рекомендации Европейского общества кардиологов (пересмотр 2012 г.). Рос. кардиол. журн. 2012; 4.
3. Карпов Ю.А. Лечение стабильной стенокардии – приоритет медикаментозной терапии. РМЖ Кардиология. 2011; 26: 1593–8.
4. Оганов Р.Г., Лепехин В.К., Фитилев С.Б. и др. Особенности диагностики и терапии стабильной стенокардии в Российской Федерации (международное исследование ATP – Angina Treatment Pattern). Кардиология. 2003; 5: 9–15.
5. Lopaschuk G, Stanley W. Regulation of myocardial carbohydrate metabolism under normal and ischemic conditions. Potentials for pharmacological intervention. Cardiovasc Res 1997; 33: 243–57.
6. Lee L, Horowitz J, Frenneaux M. Metabolic manipulation in ischemic heart disease, a novel approach to treatment. Eur Heart J 2004; 25: 634–41.
7. Neely J, Morgan H. Relationship between carbohydrate metabolism and energy balance of heart muscle. Ann Rev Physiol 1974; 36: 413.
8. Stanley W, Lopaschuk G, Hall J et al. Regulation of myocardial carbohydrate metabolism under normal and ischemic conditions. Cardiovasc Res 1997; 33: 243–57.
9. Taegtmeyer H, King L, Jones B. Energy substrate metabolism, myocardial ischemia, and targets for pharmacotherapy. Am J Cardiol 1998; 82: 54–60.
10. Passeron J. Clinical efficacy of trimetazidine in stable angina pectoris. Press Med 1986; 15: 1775–8.
11. Sellier P. Chronic effects of trimetazidine on ergometric parameters in effort angina. Cardiovasc Drugs Ther 1990; 4: 822–3.
12. Kantor PF, Lucien A, Kozak R, Lopaschuk GD. The antianginal drug Trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl Coenzyme A thiolase. Circ Res 2000; 86: 580–8.
13. Cargnoni A, Pasini E, Cecconi C et al. Insight into cytoprotection with metabolic agents. Eur Heart J (Suppl.) 1999; 1: 40–8.
14. Williams F, Tanda M, Kus M et al. Trimetazidine inhibits neutrophil accumulation after myocardial ischemia and reperfusion in rabbits. J Cardiovasc Pharm 1993; 22: 828–33.
15. Detry JM, Leclercq PJ on behalf of the TEMS Steering Committee. Trimetazidine European Multicenter Study versus Propranolol in stable angina pectoris: combination of Holter electrocardiographic ambulatory monitoring. Am J Cardiol 1995; 76: 8B–11B.
16. Dalla-Volta S, Maraglino G, Della-Valentina P et al. Comparison of trimetazidine with nifedipine in effort angina. A double-blind crossover study. Cardiovasc Drugs Therap 1990; 4: 853–60.
17. Lu C, Dabrowsky P, Fragasso G et al. Effects of trimetazidine on ischemic left ventricular dysfunction in patients with coronary artery disease. Am J Cardiol 1998; 82: 898–901.
18. Szved H et al. Combination treatment in stable effort angina using trimetazidine and metoprolol. Results of a randomized, double-blind, multicenter study (TRIMPOL II). Eur Heart J 2001; 22: 2267–74.
19. Levy S et al. Combination therapy of trimetazidine with diltiazem in patients with coronary artery disease. Am J Cardiol 1995; 76: 12b–16b.
20. Michaelides A, Spiropoulos K, Dimopoulos K et al. Antianginal efficacy of the combination of trimetazidine–propranolol compared with isosorbide dinitrate–propranolol in patients with stable angina. Clin Drug Invest 1997; 13: 116–22.
21. Marzilli M. Cardioprotective effects of trimetazidine: a review. Curr Med Res Opin 2003; 19 (7): 661–72.
22. Аронов Д.М., Тартаковский Л.Б., Новикова Н.К. и др. Сравнительная оценка влияния физических тренировок и триметазидина на динамику ишемии миокарда и показатели физической работоспособности больных ишемической болезнью сердца. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2002; 4: 32–40.
23. Fragasso G et al. Effects of metabolic modulation by trimetazidine on left ventricular function and phosphocreatine/adenosine triphosphate ratio in patients with heart failure. Eur Heart J 2006; 27 (8): 942–8.
24. Di Napoli P, Taccardi AA, Barsotti A. Long-term cardioprotective action of trimetazidine and potential effect on the inflammatory process in patients with ischemic dilated cardiomyopathy. Heart 2005; 91: 161–5.
25. Смоленская О.Г. Современные аспекты применения триметазидина в клинической практике врача-терапевта. Справ. поликлин. врача. 2013; 11.
26. Danchin N, Marzilli M, Parkhomenko A, Ribeiro JP. Efficacy comparison of trimetazidine with therapeutic alternatives in stable angina pectoris: a network meta-analysis. Cardiology 2011; 120 (2): 59–72.