

Применение триметазидина в кардиологии: современные клинико-фармакологические аспекты

Г.С.Аникин

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России;
ФГБУ Поликлиника №3 Управления делами Президента РФ

За более чем сорокалетний опыт применения триметазидин зарекомендовал себя как метаболический препарат с доказанной эффективностью, что позволило ему в 2013 г. войти в рекомендации Европейского общества кардиологов по лечению ишемической болезни сердца (ИБС) при недостаточной терапии лекарственными средствами 1-й линии [1].

В настоящее время лекарственная терапия ИБС требует как назначения классических лекарственных средств, так и прямого воздействия на метаболизм сердечной мышцы. И такая комплексная терапия абсолютно оправдана, так как нарушение клеточного метаболизма и недостаток энергетических ресурсов лежат в основе ишемического повреждения миокарда. Мысль о фармакологической коррекции нарушений метаболизма миокарда с помощью средств, воздействующих на уровне кардиомиоцитов, высказывалась в России еще в 60-х годах XX в. Современная лекарственная терапия рассматривает в качестве одного из перспективных направлений терапии ИБС повышение эффективности окислительных процессов в миокарде. Создание миокардиальных цитопротекторов, к группе которых и относится триметазидин, – основное достижение в этом направлении фармакотерапии.

Говоря о механизме действия, отметим, что триметазидин избирательно ингибирует 3-кетоацил-КоА-тиолазу – основной фермент β-окисления свободных жирных кислот (СЖК) [2]. Ингибирование β-окисления СЖК обеспечивает рост активности пируватдегидрогеназы – главного фермента окисления глюкозы, что приводит к переключению метаболизма с окисления СЖК на окисление глюкозы [3]. В условиях ишемии это ведет к повышению ресинтеза аденозинтрифосфата, восстановлению сопряженного гликолиза и окислительного декарбоксилирования, уменьшению внутриклеточного ацидоза и избыточного внутриклеточного накопления ионов кальция. Действие триметазидина способствует усилению обмена фосфолипидов клеточных мембран и как следствие – уменьшению содержания СЖК и предотвращению их отрицательного воздействия на функцию кардиомиоцитов [4]. Помимо этого, применение триметазидина благодаря его антиоксидантному эффекту способствует улучшению эндотелиальной функции, обусловленному усилением продукции оксида азота (NO), снижением уровня некроза и апоптоза. Обладая столь широким фармакологическим эффектом, триметазидин не оказывает влияния на центральную гемодинамику (не влияет на частоту сердечных сокращений – ЧСС, коронарный кровоток, пред- и постнагрузку) [5].

Как уже упоминалось ранее, триметазидин – единственный метаболический препарат с доказанной эффективностью как в ряде случаев при монотерапии, так и в комбинированной терапии ИБС.

При монотерапии в двойном слепом сравнительном исследовании с участием 116 пациентов, страдающих стабильной стенокардией напряжения, антиишемическая эффективность триметазидина в дозе 20 мг 2 раза в

сутки сравнивалась с дилтиаземом в дозе 60 мг 3 раза в сутки. Период лечения составил 4 нед. В результате применение как триметазидина, так и дилтиазема способствовало снижению количества приступов стенокардии и уменьшало недельную потребность в нитратах. При этом отмечалось уменьшение депрессии сегмента ST и увеличение времени до достижения этой депрессии* [6].

В двойном слепом многоцентровом исследовании в параллельных группах с участием 149 человек со стабильной стенокардией напряжения монотерапия триметазидином (20 мг 2 раза в сутки) сравнивалась с пропранололом (40 мг 3 раза в сутки). Через 3 мес лечения эти препараты показали сравнимую антиангинальную активность, оцениваемую по количеству приступов стенокардии в неделю, нагрузке и времени до появления депрессии сегмента ST глубиной 1 мм [7].

Более широко исследована эффективность триметазидина в комбинированном лечении ИБС, особенно с лекарственными средствами, снижающими ЧСС. Так, в крупном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании оценивались безопасность и эффективность триметазидина у 426 пациентов со стабильной стенокардией [8]. Пациентов разбили на 2 группы: 1-я получала метопролол 50 мг 2 раза в день и триметазидин 20 мг 3 раза в день, 2-я – метопролол 50 мг 2 раза в день и плацебо. Исследование продолжалось 12 нед. В группе триметазидина отмечались статистически значимое возрастание толерантности к физической нагрузке, снижение потребности в нитратах и количества приступов стенокардии, а также увеличение времени до появления депрессии сегмента ST глубиной 1 мм. Кроме того, исследователи ретроспективно оценили эффект триметазидина у пациентов с чрескожными коронарными вмешательствами. Таких пациентов в исследовании было 94. При этом после вмешательства у них оставались симптомы ИБС. После назначения триметазидина в течение 12 нед лечения у них отмечалось возрастание толерантности к физической нагрузке, снижались потребность в нитратах и число приступов стенокардии.

В Российской Федерации проведено крупное исследование ТАСТ, которое также подтвердило эффективность триметазидина в лечении ИБС. По дизайну это многоцентровое контролируемое простое слепое клиническое исследование. В него были включены 177 мужчин, страдающих стенокардией напряжения II–III функционального класса (ФК), у которых при монотерапии нитратами или β-адреноблокаторами (β-АБ) оставались приступы стенокардии напряжения. В первую неделю (I этап) исследования всем пациентам проводилась оценка стабильности стенокардии на основании результатов двух последовательно проведенных интервалом в 7 дней нагрузочных проб с дозированной физической нагрузкой на фоне монотерапии нитратами или β-АБ. На I этапе (12 нед) пациентам в дополнение к ранее проводимому лечению добавляли триметазидин в дозе 20 мг

* Часть исследований, упомянутых в статье, проведены с применением оригинального триметазидина.

3 раза в день или плацебо. Из 177 включенных в исследование пациентов 166 завершили исследование. После 12 нед терапии в группе, получавшей триметазидин, по сравнению с группой плацебо увеличились продолжительность проводимой нагрузочной пробы ($506,8 \pm 17,7$ с vs $458,9 \pm 16,2$ с), время до появления депрессии сегмента ST глубиной 1 мм ($479,6 \pm 18,6$ с vs $428,5 \pm 17,3$ с), время появления ангинозных болей ($517,3 \pm 21,0$ с vs $436,4 \pm 18,5$ с), статистически достоверно уменьшилось среднее число приступов стенокардии за неделю ($2,67 \pm 0,47$ vs $4,14 \pm 0,68$) и дополнительное потребление короткодействующих нитратов в неделю ($2,84 \pm 0,75$ vs $4,12 \pm 0,88$). Все различия, кроме количества нитроглицерина, принимаемого больными, оказались статистически достоверными ($p < 0,05$). Данное исследование подтвердило эффективность применения триметазидина в составе комбинированной терапии у пациентов, страдающих стенокардией напряжения [9].

Для наиболее полной оценки эффективности триметазидина был проведен метаанализ исследований, в которых не применялись средства, урежающие ЧСС [10]. Поиск проводился по базам данных Medline and Embase. Всего проанализировано 218 исследований с участием 19 028 пациентов. При этом исключались исследования, в которых применялись β -АБ, недигидропиридиновые блокаторы медленных кальциевых каналов и ивабрадин. Оказалось, что эффективность триметазидина сравнима с другими лекарственными средствами, применяемыми при ИБС и не урежающими ЧСС.

Исследовано также влияние триметазидина на смертность от острого инфаркта миокарда [11]. В ретроспективном корейском исследовании KAMIR (Korean Acute Myocardial Infarction Registry), проводимом с 2005 по 2008 г. при участии 13 733 пациентов, перенесших ОИМ, показано, что назначение триметазидина во время стационарного периода лечения статистически значимо снижает смертность от всех причин, а также количество больших коронарных событий. За 12 мес лечения при назначении триметазидина относительный риск смерти снижался на 59% ($p < 0,05$), а риск развития больших коронарных событий – на 76% ($p = 0,001$).

Есть данные и об эффективности триметазидина при хронической сердечной недостаточности (ХСН). В рандомизированном неплацебо-контролируемом исследовании с участием 55 пациентов, страдающих ХСН, оценивали добавление триметазидина к проводимой традиционной терапии [12]. Средний период наблюдения составил 13 мес. Эффективность проводимой терапии оценивали по данным эхокардиографии и оценке ФК по New York Heart Association (NYHA). По истечении срока наблюдения в группе триметазидина отмечалось снижение ФК сердечной недостаточности, конечного диастолического объема левого желудочка (КДО ЛЖ), увеличение фракции выброса ЛЖ. В группе, получающей только традиционное лечение, отмечалось увеличение КДО и снижение фракции выброса ЛЖ. Авторы делают вывод, что длительный прием триметазидина способствует снижению ФК ХСН.

Для комплексной оценки влияния триметазидина на течение ХСН был проведен метаанализ, включающий данные 19 рандомизированных клинических исследований [13]. Как оказалось, применение триметазидина связано с повышением фракции выброса ЛЖ, снижением КДО ЛЖ и улучшением ФК ХСН по NYHA. Также отмечалось снижение частоты госпитализаций от сердечных причин, наблюдалось снижение мозгового натрийуретического пептида и С-реактивного белка. В то же время не было различий в общей смертности между группами триметазидина и плацебо.

Фармакокинетические особенности триметазидина

После приема внутрь триметазидин быстро и практически полностью абсорбируется в желудочно-кишечном тракте, при этом биодоступность его составляет около 90%. Максимальная концентрация в плазме крови составляет приблизительно 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 триметазидина. Равновесное состояние достигается через 60 ч. Связывание с белками плазмы крови – около 16%. Легко проникает через гистогематические барьеры. Триметазидин 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 триметазидина прямо коррелирует с клиренсом креатинина, а печеночный клиренс снижается с возрастом.

Предизин®

Одним из препаратов триметазидина является Предизин® компании «Гедеон Рихтер» (Венгрия).

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, антагонистов кальция и нитратов. В случае наличия у пациента непереносимости или протипоказаний к назначению стандартных антиангинальных препаратов, может быть полезен Предизин®.

Препарат Предизин® («Гедеон Рихтер») исследован на биоэквивалентность. Выявлены сопоставимые с оригинальным препаратом фармакокинетические параметры и хорошая переносимость.

В нашей стране проведены несколько исследований, выявляющих клиническую эффективность препарата Предизин®.

Так, проведено годовое исследование применения Предизина у 150 больных после успешного хирургического вмешательства при клапанной болезни сердца. Уточнялось влияние препарата на проявления дисфункции ЛЖ, сердечной недостаточности и уровень качества жизни (КЖ) в послеоперационном периоде. Через 2–4 нед после хирургической замены аортального или митрального клапана механическим протезом больные были рандомизированы 1:1 в группы применения либо оптимальной стандартной терапии (антагонисты витамина К, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ)/блокаторы рецепторов ангиотензина II, β -АБ, диуретики, по показаниям – статины и дигоксин), либо триметазидина по 35 мг 2 раза в сутки в дополнение к традиционной терапии. В исследовании было установлено, что длительная терапия Предизином пациентов с механическими протезами аортального/митрального клапана улучшает клиническое состояние и КЖ. Через 12 мес терапии наиболее выраженное уменьшение симптомов и признаков сердечной недостаточности (уменьшение одышки, слабости, усталости, исчезновение болей в области сердца, сердцебиения, головокружения, снижение частоты застойных явлений, числа изолированных и парных желудочковых экстрасистол, эпизодов желудочковой тахикардии, повышение переносимости физических нагрузок) наблюдалось при дополнительном применении триметазидина, достоверно отличное от группы традиционной терапии [14].

По данным российского исследования (846 пациентов со стабильной стенокардией, недостаточно контролируемой антиангинальными препаратами гемодинамического действия), Предизин® (70 мг/сут) сокращает число

эпизодов стенокардии (и таблеток нитроглицерина) более чем в 3 раза. У 39% пациентов уменьшился ФК стенокардии (увеличилось число пациентов с I ФК, а с III ФК – уменьшилось). Достоверно улучшилось КЖ по всем шкалам специализированного опросника, у 1/3 пациентов снижена доза или полностью отменены пролонгированные нитраты (В.И.Маколкин, К.К.Осадчий, 2003).

Сравнительное исследование эффективности Предизина в составе комплексной терапии больных ХСН II–III ФК (НУНА) с ФВ ЛЖ < 45% продемонстрировало более выраженные положительными сдвиги в показателях КЖ (по Миннесотскому опроснику) в группе больных, дополнительно получающих триметазидин по сравнению с группой больных, находящихся на терапии ИАПФ, диуретиками и β-АБ ($p < 0,05$). Добавление Предизина к традиционной терапии сопровождалось более выраженным улучшением сократительной функции миокарда и его микроциркуляции [15].

Также проводилось сравнительное исследование эффективности препарата Предизин® у пациентов с ИБС, развившейся на фоне нормального артериального давления. Предизин® оказывал позитивное влияние на частоту регистрации ишемических изменений на электрокардиограмме в покое и при нагрузочных пробах [16].

В заключение отметим, что изучение метаболических свойств триметазидина продолжается, и в дальнейшем, возможно, будут раскрыты новые грани его применения.

Литература

1. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S et al. 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.
2. 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.
3. Mody FV, Singh BN, Mohiuddin IH et al. Trimetazidine-induced enhancement of myocardial glucose utilization in normal and ischaemic myocardial tissue: an evaluation by positron emission tomography. *Am J Cardiol* 1998; 82: 428–498.
4. Sentex E, Sergiel JP, Lucien A, Grinberg A. Trimetazidine increases phospholipid turnover in ventricular myocytes. *Mol Cell Biochem* 1997; 175: 153–62.
5. Pornin M, Harpey C, Allal J et al. Lack of effects of trimetazidine on systemic hemodynamics in patients with coronary artery disease: a placebo-controlled study. *Clin Trials Metaanal* 1994; 29: 49–56.
6. Koylan N, Bilge AK, Adalet K et al. Comparison of the effects of trimetazidine and diltiazem on exercise performance in patients with coronary heart disease. The Turkish trimetazidine study (TTS). *Acta Cardiol* 2004; 59 (6): 644–50.
7. Detry JM, Sellier P, Pennaforte S et al. Trimetazidine: a new concept in the treatment of angina. Comparison with propranolol in patients with stable angina. Trimetazidine European Multicenter Study Group. *Br J Clin Pharmacol* 1994; 37 (3): 279–88.
8. Szwed H, Sadowski Z, Elikowski W et al. Combination treatment in stable effort angina using trimetazidine and metoprolol: results of a randomized, double-blind, multicenter study (TRIMPOL II). TRIMPOL in Poland. *Eur Heart J* 2001; 22 (24): 2267–74.
9. Chazov EI, Lepakchin VK, Zbarova EA et al. Trimetazidine in angina combination therapy — the TACT study: Trimetazidine versus conventional treatment in patients with stable angina pectoris in a randomized, placebo-controlled, multicenter study. *Am J Ther* 2005; 12 (1): 35–42.
10. 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.
11. Kim JS, Kim CH, Jeong MH. Effects of trimetazidine in patients with acute myocardial infarction: data from the Korean acute myocardial infarction registry. *Clin Res Cardiol* 2013; 102 (12): 915–22.
12. Fragasso G, Pallosbi A, Puccetti P et al. A randomized clinical trial of trimetazidine, a partial free fatty acid oxidation inhibitor, in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48 (5): 992–8.
13. Zhou X, Chen J. Is treatment with trimetazidine beneficial in patients with chronic heart failure? *PLoS One* 2014; 9 (5).
14. Гайсин И.Р., Газимзянова А.С. и др. Триметазидин эффективен в реабилитации больных после протезирования клапанов сердца: результаты рандомизированного контролируемого годичного исследования. *Фарматека*. 2014; 6: 6–11.
15. Задионченко В.С., Шехян Г.Г., Яльмов А.А. и др. Микроциркуляция и морфофункциональный статус больных хронической сердечной недостаточностью при лечении триметазидином. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2004; 3 (5): 74–80.
16. Шапошник И.И., Введенская Н.В. Анализ эффективности триметазидина пролонгированного действия в лечении ишемической болезни сердца, развившейся на фоне нормального артериального давления. *Фарматека*. 2012; 17.