

жений – 18–20 в минуту. Sat O₂ – 97% на атмосферном воздухе. Тоны сердца приглушены, ритмичные, выслушивается слабый шум трения перикарда. Язык влажный, чистый. Живот мягкий, безболезненный. Размер печени по правой среднеключичной линии – 15 см, край ее плотный, безболезненный. Мочеиспускание малыми порциями, безболезненное.

Анализ крови (30.05.2014): гемоглобин – 95 г/л, эритроциты – $3,45 \times 10^{12}$ /л, цветной показатель – 0,82, лейкоциты – $7,2 \times 10^9$ /л, палочкоядерные – 3, сегментоядерные – 60, лимфоциты – 22, моноциты – 5, тромбоциты – 288 тыс., скорость оседания эритроцитов – 18 мм/ч. Аспартатаминотрансфераза – 12,6 ед/л, аланинаминотрансфераза – 5,9 ед/л, γ -глутамилтранспептидаза – 30,1 ед/л, ЛДГ – 227,3 ед/л, общий белок – 59,4 г/л, альбумин – 32,9 г/л, мочевая кислота – 758,5 мкмоль/л, мочевины – 36,4 ммоль/л, креатинин – 353,4 мкмоль/л, глюкоза – 7,96 ммоль/л, Na – 145,2 ммоль/л, K – 3,52 ммоль/л, Cl – 107,7 ммоль/л, С-реактивный белок – 11,0 мг/л, фибриноген – 3,54 г/л.

В анализе мочи: удельный вес 1011, белок – следы, эритроциты – 1/мкл; лейкоциты – 2/мкл.

Особенности течения заболевания у данного пациента.

Больной поступил в стационар с внебольничной двусторонней пневмонией на фоне обострения хронического деформирующего слизисто-гнойного бронхита. Течение пневмонии осложнилось развитием парапневмонического геморрагического сдавливающего перикардита, декомпенсацией кровообращения (набухшие шейные вены, гидроторакс, застойная печень, асцит, отеки ног). На фоне остро воспалительного процесса, развития застойного венозного полнокровия, применения больших доз диуретиков наблюдалось прогрессирующее снижение диуреза, нарастание гиперазотемии.

Недостаточность кровообращения разрешилась на фоне антибактериальной терапии и эвакуации жидкости из правой плевральной полости и перикарда.

На фоне комплексной терапии достигнута положительная динамика: нормализация температуры тела, уменьшение кашля и выделяемой мокроты, исчезли одышка и признаки венозного застоя, остаточное количество жидкости в плевральных полостях и полости перикарда остается стабильным без тенденции к нарастанию даже на фоне прекращения диуретической терапии. Уменьшилась общая слабость, появился аппетит.

Литература

1. Национальные рекомендации по диагностике и лечению ХСН, 2013.
2. Темникова Е.А. Медикаментозная терапия амбулаторных пациентов старшего возраста с хронической сердечной недостаточностью. *Клин. геронтология*. 2011; 11–12: 11–5.
3. Малинова Л.И., Силина Т.С., Шувалов С.С., Денисова Т.П. Хроническая сердечная недостаточность и ожирение у пациентов старшего возраста. *Диагностические проблемы. Клин. геронтология*. 2011; 11–12: 26–30.
4. Лазебник Л.Б., Комиссаренко И.А., Гусейнзаде М.Г., Преображенская И.И. Особенности лечения сердечно-сосудистых заболеваний у пожилых больных. *Сердечная недостаточность*. 2002; 6: 3–8.
5. Руководство по геронтологии и гериатрии. В 4 т. Под ред. В.Н.Ярыгина, А.С.Мелентьева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 3; с. 16–7, 85–7.
6. Гуревич М.А. Особенности клиники и лечения хронической сердечной недостаточности у пожилых. *Рос. кардиол. журн*. 2002; 2: 49–51.
7. Кириченко А.А. Артериальная гипертензия у пожилых. *Рос. мед. журн*. 2002; 2: 49–51.
8. Харрисон Т.Н. *Внутренние болезни*. М., 2002. 1; с. 1573–86.
9. Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н. *Хроническая сердечная недостаточность: руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
10. Утева А.Г., Пименов Л.Т. Кардиоренальный синдром и анемия у больных с хронической сердечной недостаточностью пожилого возраста городского врачебного участка. *Клин. геронтология*. 2011; 11–12: 36–9.
11. Напалков Д.А. и др. Анемия и хроническая сердечная недостаточность: очевидные факты и нерешенные вопросы. *Врач*. 2007; 6: 18–22.

Миокардиальный цитопротектор триметазидин МВ как важный компонент комплексной терапии ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности

Д.И.Трухан

ГБОУ ВПО Омская государственная медицинская академия Минздрава России

Сердечно-сосудистые заболевания занимают ведущее место в структуре неинфекционной патологии взрослых, являются основной причиной преждевременной смерти и ранней инвалидизации в большинстве экономически развитых стран.

В Российской Федерации в 2013 г., по данным Росстата [1], смертность, обусловленная сердечно-сосудистой патологией, составила порядка 55% от общего числа умерших (более 0,5 млн человек). В данной категории лидируют ишемическая болезнь сердца – ИБС

(29%) и цереброваскулярные заболевания (17%). Только 40% смертельных случаев, связанных с нарушениями в работе органов кровообращения, соотносятся с возрастными особенностями. В 60% случаев из-за подобных нарушений умирают люди, у которых сосуды и сердце, по идее, должны быть неизношенными и крепкими [1, 2].

Риск смерти больных с ИБС возрастает при развитии хронической сердечной недостаточности (ХСН), формирующейся в связи с прогрессированием кардио-

склероза, ведущими причинами которого являются хроническая коронарная недостаточность и острые коронарные синдромы.

В РФ распространенность в популяции ХСН I–IV функционального класса (ФК) составляет 7% случаев (7,9 млн человек). Клинически выраженная ХСН (II–IV ФК) имеет место у 4,5% населения (5,1 млн человек). Распространенность терминальной ХСН (III–IV ФК) достигает 2,1% случаев (2,4 млн человек) [3]. Декомпенсация ХСН является причиной госпитализаций в стационары, имеющие кардиологические отделения, почти каждого 2-го больного (49%), а ХСН фигурирует в диагнозе у 92% госпитализированных в такие стационары [3, 4].

Несмотря на постоянное совершенствование медицинской помощи больным с ИБС в РФ (увеличение частоты применения препаратов с доказанным положительным влиянием на прогноз, чрескожных коронарных вмешательств и операций коронарного шунтирования), у пациентов с ИБС сохраняется высокая частота приступов стенокардии, госпитализаций, снижение трудоспособности и качества жизни, инвалидизация [5].

В этой связи актуальной проблемой не только для кардиолога, но и для врача первого контакта (терапевта и врача общей практики) является оптимизация терапевтического и профилактического аспектов лекарственной терапии у пациентов с ИБС и ХСН.

На сегодняшний день, с учетом данных контролируемых исследований, международных и российских рекомендаций, одной из наиболее реальных и оптимальных возможностей повышения эффективности терапии ИБС и ХСН является использование миокардиального цитопротектора триметазидина [6].

Триметазидин используется в кардиологии более 40 лет. В РФ триметазидин известен с 1995 г. (Предуктал®), в 2001 г. зарегистрирована лекарственная форма триметазидина с модифицированным высвобождением (Предуктал® МВ компании «Лаборатории Сервьё», Франция).

Триметазидин предотвращает снижение внутриклеточной концентрации аденозинтрифосфата (АТФ) путем сохранения энергетического метаболизма клеток в состоянии гипоксии. Таким образом, препарат обеспечивает нормальное функционирование мембранных ионных каналов, трансмембранный перенос ионов калия и натрия и сохранение клеточного гомеостаза.

В основе фармакологических свойств триметазидина лежит переклочение энергетического метаболизма с окисления жирных кислот на окисление глюкозы [7]. Триметазидин ингибирует окисление жирных кислот за счет селективного ингибирования фермента 3-кетотацил-КоА-тиолазы (3-KAT) митохондриальной трицепочечной изоформы жирных кислот, что приводит к усилению окисления глюкозы и ускорению гликолиза с окислением глюкозы, что и обуславливает защиту миокарда от ишемии. Следовательно, увеличение коронарного резерва при использовании триметазидина достигается за счет перехода на менее кислородозатратный путь окисления, а не за счет вазодилатации или снижения сократимости миокарда и частоты сердечных сокращений.

Результаты экспериментальных и клинических исследований наглядно продемонстрировали, что триметазидин обладает следующими защитными эффектами при стенокардии:

- 1) частично тормозит β -окисление жирных кислот;
- 2) ускоряет окисление глюкозы в митохондриях;
- 3) оптимизирует расход кислорода;
- 4) восстанавливает сопряжение между гликолизом и окислением глюкозы;
- 5) нейтрализует внутриклеточный ацидоз;

- 6) восстанавливает ионный гомеостаз;
- 7) вызывает синтез мембранных фосфолипидов и улучшает барьерные свойства сарколеммы;
- 8) увеличивает сократимость миокарда.

Таким образом, триметазидин способен уменьшать (устранять) ишемию миокарда на ранних этапах ее развития (на уровне метаболических нарушений) и, следовательно, предотвращать возникновение ее более поздних проявлений – ангинозной боли, нарушение ритма сердца, снижения сократительной способности миокарда [8].

Ишемия миокарда может быть вызвана разными патологическими процессами и быть следствием ряда механизмов, в том числе атеросклеротической окклюзии коронарной артерии, вазомоторной коронарной дисфункции, эндотелиальной дисфункции и т.д. Независимо от причин, вызвавших ишемию, на уровне кардиомиоцита возникает дефицит АТФ, что и является причиной симптомов ИБС. Применение триметазидина позволяет сделать акцент при выборе терапевтической стратегии непосредственно на кардиомиоците, что максимально позволяет защитить миокард от ишемического повреждения вне зависимости от причины развития ишемии.

Клинические исследования триметазидина МВ

Применению триметазидина при ИБС посвящено свыше 30 ключевых клинических исследований с участием более 8 тыс. пациентов, несколько метаанализов, ряд региональных исследовательских программ.

В ряде исследований была показана эффективность триметазидина у больных с ИБС в режиме монотерапии. В исследовании TEMS [9] триметазидин и пропранолол были одинаково эффективны по влиянию на клинические показатели ИБС и толерантность к физической нагрузке [9], а в другом исследовании триметазидин не уступал в режиме монотерапии нифедипину, не оказывая влияния на частоту сердечных сокращений и артериальное давление [10]. На фоне приема триметазидина у больных с ИБС достоверно увеличивается толерантность к физической нагрузке и повышается порог ишемии по данным нагрузочных тестов [11]. При стабильной стенокардии прием триметазидина достоверно увеличивает объем выполняемой работы и уменьшает количество ангинозных приступов в неделю, без каких-либо изменений параметров гемодинамики или развития выраженных побочных эффектов [12].

Эффективность и безопасность применения триметазидина МВ в сочетании с общепринятой стандартной терапией пациентов со стабильной стенокардией II–III ФК, перенесших инфаркт миокарда, отмечена в российском исследовании ПРИМА [13]. В исследовании METRO было показано, что наличие в терапии триметазидина достоверно снижает риск смерти в последующие 6 мес после инфаркта [14]. Наблюдение в течение года за 13 733 пациентами с острым инфарктом миокарда, зарегистрированными в корейском регистре, продемонстрировало, что добавление триметазидина к стандартной терапии позволяет улучшить клинические исходы, значительно уменьшает общую смертность и развитие серьезных сердечно-сосудистых событий по сравнению с пациентами, получавшими только стандартную терапию [15]. Триметазидин хорошо сочетается со стандартными препаратами, используемыми в лечении пациентов с ИБС, потенцируя их действие и повышая эффективность терапии.

В российском исследовании ТАСТ добавление к антиангинальной терапии триметазидина МВ после 12 нед терапии привело к снижению количества приступов стенокардии, количества потребляемых короткодействующих нитратов, возрастанию продолжи-

тельности нагрузочной пробы: удлинению времени до появления депрессии сегмента *ST* на 1 мм и до появления приступа стенокардии, без влияния на параметры гемодинамики [16]. Аналогичные результаты получены и в исследовании TRIMPOL-II [17], в котором присоединение триметазидина МВ к лечению метопрололом у пациентов со стенокардией через 12 нед также привело к статистически достоверному увеличению продолжительности пробы с физической нагрузкой.

В российском исследовании ПАРАЛЛЕЛЬ [18] в параллельных группах сопоставляли клиническую эффективность и влияние на качество жизни у пациентов со стабильной стенокардией добавления к базовой, недостаточно эффективной терапии β-адреноблокаторов (β-АБ), изосорбида динитрата или триметазидина МВ. К 12-й неделе терапии добавление триметазидина МВ достоверно превосходило эффект изосорбида динитрата в снижении частоты приступов стенокардии и потребности в нитроглицерине, что позволяет рассматривать триметазидин как препарат выбора для усиления антиангинальной терапии у пациентов с ИБС, получающих β-АБ [18]. Триметазидин МВ в достоверно большей степени улучшал и качество жизни пациентов, оцененное по специализированному вопроснику SAQ [18].

В российском исследовании ТРИУМФ [19], включавшем пациентов со стабильной стенокардией, недостаточно контролируемой антиангинальными препаратами гемодинамического действия, дополнение триметазидина МВ (70 мг/сут) к комбинированной стандартной антиангинальной терапии в течение 3 мес достоверно улучшало оценку пациентами качества жизни наряду со снижением количества приступов стенокардии и потребления короткодействующих нитратов в неделю (более чем в 3 раза) [19].

Присоединение триметазидина МВ при неэффективности терапии нитратами (изосорбида динитрат), антагонистами кальция (дилтиазем, нифедипин) или β-АБ (пиндолол, окспролол, пропранолол) приводило к положительному антиангинальному эффекту: снижению частоты приступов стенокардии и потребления нитроглицерина для сублингвального приема [20–23].

Данные целого ряда других исследований [5, 24, 25] наряду с представленными выше [16–23] наглядно демонстрируют, что триметазидин МВ может быть назначен на любом этапе терапии ИБС и стабильной стенокардии для усиления антиангинальной эффективности традиционных препаратов.

Метаанализ 23 крупных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований (1378 пациентов со стабильной стенокардией напряжения), в которых сравнивалась эффективность триметазидина с другими антиангинальными препаратами или плацебо, продемонстрировал [26–28], что триметазидин эффективен в сравнении с плацебо по влиянию на клиническое состояние (количество приступов стенокардии в неделю и количество потребляемых таблеток нитроглицерина в неделю) и толерантность к физической нагрузке (увеличение времени до появления депрессии сегмента *ST* на 1 мм). Триметазидин эффективен при лечении стабильной стенокардии как в качестве монотерапии, так и в сочетании с препаратами с гемодинамическим механизмом действия. В сочетании с традиционной терапией ИБС триметазидин демонстрирует аддитивный эффект, что дает дополнительные преимущества больным на фоне сохранения безопасности лечения [26, 27].

Более высокая заболеваемость ИБС и смертность среди больных сахарным диабетом (СД) по сравнению с лицами, не имеющими этого заболевания, связана с нарушениями энергетического метаболизма в миокарде. Даже при отсутствии ишемии кардиомиоциты

больных СД поглощают меньше глюкозы и лактата [29]. В связи с этим представляет интерес эффективность триметазидина у больных с ИБС в сочетании с СД. В исследовании TRIMPOL-I на фоне приема триметазидина в течение 4 нед отмечены достоверное улучшение клинических показателей (снижение частоты приступов стенокардии и потребности в нитроглицерине) и увеличение продолжительности пробы с физической нагрузкой в сравнении с исходными данными [30]. Эффективность триметазидина в комплексной терапии больных СД и ИБС продемонстрирована и в других исследованиях [18, 31–38], при этом отмечена хорошая переносимость препарата. Эти данные подтверждают, что у пациентов с ИБС в сочетании с СД триметазидин может быть эффективным и безопасным дополнением к препаратам с гемодинамическим механизмом действия.

Цитопротективные препараты, оптимизируя энергетический обмен в миокарде, не оказывают отрицательного инотропного или хронотропного действия. Благодаря этим свойствам триметазидин может быть эффективен при лечении пациентов с ИБС пожилого возраста. В российском исследовании TRIMEP, включавшем пациентов со стабильной стенокардией напряжения II–III ФК старше 65 лет, из которых 20% были старше 70 лет, отмечены не только эффективность комбинации триметазидина с традиционной антиангинальной терапией, но и повышение качества жизни пациентов на фоне лечения триметазидином [39]. В исследовании TRIMPOL-I у пациентов старше 65 лет прием триметазидина в течение 4 нед достоверно улучшал клинические показатели и параметры нагрузочных тестов [30]. Нежелательные реакции при назначении триметазидина возникают очень редко и всегда слабо выражены, что позволяет применять триметазидин у пациентов пожилого возраста [36, 40].

Триметазидин входит в европейские, американские и российские рекомендации по лечению пациентов со стабильной стенокардией. В российских рекомендациях отмечено, что триметазидин МВ может быть назначен на любом этапе терапии стабильной стенокардии для усиления антиангинальной эффективности β-АБ, блокаторов медленных кальциевых каналов и нитратов, а также в качестве альтернативы при их непереносимости или противопоказаниях к применению [41].

Триметазидин в 2007 г. был включен в европейские рекомендации по вторичной профилактике у пациентов, перенесших острый коронарный синдром без подъема сегмента *ST*. В сентябре 2013 г. опубликованы обновленные методические рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC) по лечению стабильной ишемической (коронарной) болезни сердца, где указано, что триметазидин по сравнению с плацебо значительно сокращает частоту еженедельных приступов стенокардии, потребление нитратов и время наступления выраженной депрессии сегмента *ST* при нагрузочных пробах. В связи с этим триметазидин можно использовать либо как добавление к стандартной терапии ИБС, либо как замену ей при ее плохой переносимости [42].

В американских рекомендациях по стабильной ИБС (AHA/ACC–2012) отмечается, что триметазидин увеличивает коронарный резерв, увеличивает время до развития ишемии при физической нагрузке, снижает число приступов стенокардии и потребление нитроглицерина короткого действия в неделю, имеются данные по благоприятному влиянию на сердечно-сосудистые конечные точки, смертность и качество жизни [43].

На сегодняшний день накоплен целый ряд доказательств, что триметазидин в добавлении к гемодинамической терапии оказывает благоприятное влияние

на фракцию выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с ишемической кардиомиопатией и систолической дисфункцией ЛЖ.

В метаанализе [44], включавшем 17 исследований и 955 больных, показано, что терапия триметазидином больных с ХСН разного генеза ассоциировалась с достоверным увеличением ФВ ЛЖ у пациентов с ишемической и неишемической этиологией ХСН. Триметазидин продемонстрировал влияние на конечные точки исследования: снижение общей смертности, уменьшение госпитализаций и сердечно-сосудистых событий.

Достоверное увеличение ФВ ЛЖ без существенных изменений перфузии миокарда было отмечено при терапии триметазидином у больных с ХСН ишемического генеза и сопутствующим СД типа 2 в течение 3 мес [34].

Улучшение параметров центральной гемодинамики и достоверная регрессия размеров ЛЖ на фоне приема триметазидина отмечены и в других исследованиях [45–48], при этом позитивно изменялись показатели систолической и диастолической функции, что благоприятно влияло на ремоделирование ЛЖ.

В исследовании ПРИМА [13] в группе получавших триметазидин МВ существенно снизилось общее число больных с ХСН, уменьшилась тяжесть ХСН. По сравнению с контрольной группой произошла статистически достоверная редукция таких симптомов ХСН, как повышенная утомляемость, одышка и наличие отеков нижних конечностей.

В исследовании ПРЕАМБУЛА у пациентов с ХСН было достигнуто достоверное увеличение дистанции в тесте 6-минутной ходьбы и снижение ФК ХСН в группе больных, получавших стандартную терапию в сочетании с триметазидином, по сравнению с больными, принимавшими только стандартное лечение. Отмечено заметное уменьшение тяжести клинических проявлений ХСН (отеки, одышка) и увеличение толерантности к физической нагрузке при комбинированной терапии стандартными препаратами и триметазидином [49].

В проспективном рандомизированном исследовании, в котором приняли участие 120 пациентов со стабильной стенокардией ФК II и ХСН (II–III ФК NYHA), перенесших острый инфаркт миокарда, показано, что добавление триметазидина МВ к стандартной терапии обеспечивает достоверное улучшение выживаемости на 15%, снижение общей смертности на 49%, снижение числа серьезных сердечно-сосудистых осложнений на 39% (сердечно-сосудистая смертность, нефатальный инфаркт миокарда, острый инсульт, потребность в реваскуляризации, число госпитализаций по причине нестабильной стенокардии или ХСН) по сравнению с группой стандартной терапии [50].

В 2013 г. были опубликованы результаты международного многоцентрового исследования [51], которые продемонстрировали, что длительное применение триметазидина снижает смертность и улучшает долгосрочную выживаемость у больных с ХСН.

Таким образом, назначение триметазидина МВ в комплексной терапии ИБС с ХСН является реальной возможностью повышения эффективности лечения таких пациентов. В Национальных рекомендациях Общества специалистов по сердечной недостаточности, Российского кардиологического общества и Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике и лечению ХСН (4-й пересмотр) [4] триметазидин рассматривается как полезное средство для лечения больных с ХСН, у которых имеется ишемия миокарда и/или стенокардия (класс рекомендаций Ia).

Защита миокарда во время высокотехнологичных методов лечения ИБС (стентирование, аортокоронарное шунтирование, ангиопластика) – крайне важная задача, решение которой будет способствовать более

благоприятному прогнозу у больных с ИБС. Назначение перед процедурой реваскуляризации миокарда препаратов цитопротективного действия играет важную роль в предотвращении повреждения миокарда вследствие ишемии и реперфузии.

Триметазидин МВ достоверно улучшает клинические показатели и показатели пробы с физической нагрузкой у больных со стенокардией, перенесших реваскуляризацию. Результаты проведенных рандомизированных клинических исследований подтверждают выраженный антиишемический эффект триметазидина МВ во время проведения первичной коронарной ангиопластики [52].

Одноразовый пероральный прием перед процедурой чрескожной васкуляризации (ЧКВ) триметазидина МВ в дозе 70 мг значительно реже индуцирует возможное повреждение (или инфаркт) миокарда [53]. При хирургическом лечении ИБС триметазидин МВ предотвращал поражение миокарда во время ишемии и реперфузии [54], а в пред- и послеоперационных периодах при приеме препарата отмечали улучшение общей и локальной сократимости ЛЖ [55]. Триметазидин в сочетании с обычными дозами аторвастатина за 3 дня до ЧКВ эффективно защищает пациентов в послеоперационном периоде от повреждения миокарда [56].

Применение триметазидина в течение 1 мес после имплантации стентов с лекарственным покрытием (DES) эффективно снижает в течение однолетнего наблюдения за пациентами частоту рестеноза стента и неблагоприятных сердечных и цереброваскулярных событий [57]. Наблюдение за пациентами спустя 2 года после DES-имплантации свидетельствует, что использование триметазидина снижает частоту и тяжесть приступов стенокардии, улучшает функцию ЛЖ у пожилых пациентов с ИБС и СД [38].

По мнению экспертов [6], использование триметазидина до оперативных вмешательств на коронарных артериях (аортокоронарное шунтирование, чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика) позволяет уменьшить выраженность повреждения миокарда во время проведения оперативного вмешательства [52, 58–60]. Длительное лечение триметазидином после оперативных вмешательств снижает вероятность возобновления приступов стенокардии и частоту госпитализаций по поводу острого коронарного синдрома, уменьшает выраженность ишемии, улучшает переносимость физических нагрузок и качество жизни [58].

На сегодняшний день триметазидин является одним из наиболее изучаемых лекарственных препаратов. Так, ряд исследований позволяет предполагать наличие у триметазидина нефропротективного эффекта. Например, при назначении триметазидина МВ за 2 дня до проведения инвазивных коронарных процедур (коронарография и др.) у пациентов с повышенным уровнем креатинина уменьшается частота нефропатии, вызванной введением рентгеноконтрастного вещества [61]. В другом исследовании применение триметазидина 70 мг в течение 3 дней перед плановой ЧКВ у пациентов с СД и почечной дисфункцией снижало риск развития контрастиндуцированной нефропатии и повреждения миокарда по уровню сердечного тропонина I [62]. При использовании триметазидина отмечено улучшение функции почек у пациентов с шоком [63].

Применение триметазидина МВ на фоне стандартной терапии острого коронарного синдрома позволяет улучшить результаты лечения в плане более значимого снижения проявлений ангинозного синдрома, а также стабилизации функции эндотелия, о чем свидетельствует достоверное снижение уровня фактора Виллебранда и более выраженное по сравнению с контрольной группой уменьшение уровня эндотелина [64]. Снижение уровня эндотелина-1 свидетель-

ствует об эндотелийпротективном свойстве триметазидина [65].

Обнаружены плейотропные эффекты триметазидина – антиатеросклеротический, противовоспалительный и стресс-лимитирующий, что потенциально может расширить показания к назначению препарата [66].

Все указанные исследования были проведены с оригинальным препаратом триметазидина, большинство из них с триметазидином с модифицированным высвобождением (Предуктал® МВ компании «Лаборатории Сервьё», Франция).

Сравнительное исследование влияния замены оригинальным триметазидином (Предуктал® МВ) его генерика на эффективность антиангинальной терапии и качество жизни пациентов с ИБС показало, что лечение больных стабильной стенокардией препаратами гемодинамического ряда в сочетании с генериками триметазидина было недостаточно эффективным. При замене их на оригинальный препарат (Предуктал® МВ) эффективность антиангинальной терапии значительно повышалась, что подтверждалось уменьшением частоты приступов стенокардии [67].

Анализ результатов исследования ЭТАЛОН [68] показал, что замена генерического препарата на Предуктал® МВ позволяет значительно уменьшить число приступов стенокардии в неделю и потребность в короткодействующих нитратах. Кроме того, использование препарата Предуктал® МВ способствует повышению приверженности терапии за счет сочетания двух важных аспектов – улучшения качества жизни и минимизации нежелательных явлений на фоне терапии. Важно и то, что с позиции фармакоэкономики применение препарата Предуктал® МВ оказалось более выгодным и обеспечивало максимальную клиническую эффективность при минимальных затратах [68].

Триметазидин МВ – первый препарат из группы миокардиальных цитопротекторов, рекомендованный экспертами Европейского общества кардиологов, Американской ассоциации кардиологов, а также экспертами Российского кардиологического общества в качестве антиангинального средства для лечения больных со стабильной стенокардией. Результаты многочисленных зарубежных и российских исследований позволяют рассматривать оригинальный препарат триметазидина МВ Предуктал® МВ в качестве необходимого компонента эффективной терапии у пациентов с ИБС, в том числе пожилого возраста, а также с сопутствующей ХСН и СД в практике врача-кардиолога и врача первого контакта (терапевта и врача общей практики).

Литература

1. Демографический ежегодник России. 2013. URL: http://www.gks.ru/bgd/regl/B13_16/Main.htm
2. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Оптимизация лекарственной терапии ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии: выбор ингибитора ангиотензинпревращающего фермента. Системные гипертензии. 2014; 1: 73–7.
3. Мареев В.Ю., Азеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Сердечная недостаточность. 2013; 7 (81): 379–472.
4. Мареев В.Ю., Азеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр). Сердечная недостаточность. 2010; 11 (57): 1–62.
5. Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Оганов Р.Г., от имени исследователей – Рудоманов О.Г., Путьлина А.С. Клиническая характеристика и общие подходы к лечению пациентов со стабильной стенокардией в реальной клинической практике. Российское исследование «ЛЕРСПЕКТИВА» (ч. I). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2010; 6: 47–56.
6. Аронов Д.М., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н. и др. Согласованное мнение экспертов о целесообразности использования миокардиального цитопротектора триметазидина (Предуктала МВ) в комплексной терапии больных с хроничес-

- кими формами ишемической болезни сердца. *Кардиосоматика*. 2012; 2. URL: <http://old.con-med.ru/magazines/magazines/special/cardiosomatika/article/21725>
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 (2): 279–88.
 8. El-Kady T, El-Sabban K, Gabaly M et al. Effects of trimetazidine on myocardial perfusion and the contractile response of chronically dysfunctional myocardium in ischemic cardiomyopathy: a 24-month study. *Am J Cardiovasc Drugs* 2005; 5 (4): 271–8.
 9. Detry JM, Seller 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 (2): 279–88.
 10. Dalla-Volta S, Maragino G, Della-Valentina P et al. Comparison of trimetazidine with nifedipine in effort angina: a double-blind, crossover study. *Cardiovasc Drugs Ther* 1990; 4: 853–60.
 11. Sellier P, Broustet JP. Assessment of antiischemic and antianginal effect at trough plasma concentration and safety of trimetazidine MR 35 mg in patients with stable angina pectoris: a multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Cardiovasc Drugs* 2003; 3: 361–9.
 12. Passeron J. Clinical efficacy of trimetazidine in stable angina pectoris. *Presse Med* 1986; 15: 1775–8.
 13. Васюк Ю.А., Школьник Е.Л., Куликов К.Г. и др. Влияние терапии Предукталом МВ на течение ХСН у больных стабильной стенокардией напряжения, перенесших острый инфаркт миокарда. Результаты исследования ПРИМА. *Сердечная недостаточность*. 2009; 10 (1): 34–6.
 14. Iyengar S, Rosano G. Effects of antianginal drugs in stable angina in predicted mortality risk after surviving a myocardial infarction (METRO). *Am J Cardiovasc Drugs* 2009; 9 (5): 293–7.
 15. Kim JS, Kim CH, Chun KJ et al. 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.
 16. Chazov EI, Lepakchin VK, Zharova 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.
 17. Szwed H, Sadowski Z, Elikowski W et al. Combination treatment in stable effort angina using trimetazidine and metoprolol: results of a randomized, double-blind, multicentre study (TRIMPOL II). *TRIMetazidin in Poland. Eur Heart J* 2001; 22 (24): 2267–74.
 18. Оганов Р.Г., Глезер М.Г., Деев А.Д. (От имени исследователей). Результаты Российского исследования «ПАРАЛЛЕЛЬ»: Программа выявления пациентов с неэффективной терапией бета-блокаторами и сравнительной оценки эффективности добавления к терапии Предуктала МВ или изосорбида динитрата при стабильной стенокардии. *Кардиология*. 2007; 3: 4–13.
 19. Маколкин В.И., Осадчий К.К. Эффективность и переносимость триметазидина при лечении стабильной стенокардии напряжения в течение 8 недель (российское исследование ТРИУМФ). *Кардиология*. 2003; 6: 18–22.
 20. Michaelides AP, Spiropoulos K, Dimopoulos R et al. Antianginal efficacy of the combination of the trimetazidine – propranolol compared with isosorbidedinitrate – propranolol in patients with stable angina. *Clin Drug Invest* 1997; 13: 8–14.
 21. McClellan KJ, Plosker GL. Trimetazidine. A review of its use in stable angina pectoris and other coronary conditions. *Drug* 1999; 58 (1): 143–57.
 22. Алмазов В.А., Шляхто Е.В., Нифонтов Е.М. и др. Антиишемическая эффективность триметазидина у больных со стабильной стенокардией. *Кардиология*. 2000; 6: 40–2.
 23. Жилыев Е.В., Уржамова Т.В., Глазунов А.В. и др. Клинические аспекты применения триметазидина (Предуктала) в качестве ангиангиопротекторного препарата. *Терапевт. арх.* 2004; 8: 20–3.
 24. Nesukay E. Assessment of the most effective combination of antianginal medications in the treatment of patients with stable angina pectoris. *WCC-12-ABS-1257*.
 25. Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Оганов Р.Г., от имени исследователей – Рудоманов О.Г., Путьлина А.С. Новые возможности триметазидина МВ в лечении ишемической болезни сердца в условиях реальной клинической практики. Результаты Российского многоцентрового рандомизированного исследования «ПЕРСПЕКТИВА» (ч. II). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2011; 10 (6): 70–80.
 26. Marzilli M. Cardioprotective effects of trimetazidine: a review. *Curr Med Res Opin* 2003; 19 (7): 661–72.
 27. Marzilli M, Klein WW. Efficacy and tolerability of trimetazidine in stable angina: a meta-analysis of randomized, double-blind, controlled trials. *Coron Artery Dis* 2003; 14 (2): 171–9.
 28. Stanley WC, Marzilli M. Metabolic therapy in the treatment of ischaemic heart disease: the pharmacology of trimetazidine. *Fundam Clin Pharmacol* 2003; 17 (2): 133–45.
 29. Задионченко В.С., Шехян Г.Г., Ялымов А.А. и др. Доказанная эффективность и дополнительные благоприятные возможности триметазидина в терапии пациентов с ишемической болезнью сердца. *Справ. поликлин. врача*. 2013; 2: 29–35.
 30. Szwed H, Sadowski Z, Paschok R et al. The antiischemic effects and tolerability of trimetazidine in coronary diabetic patients. A substudy from TRIMPOL-1. *Cardiovasc Drugs Ther* 1999; 13 (3): 217–22.
 31. Федоткина Ю.А., Панченко Е.П. и др. Антиишемическая эффективность триметазидина у больных ишемической болезнью сердца и нарушениями углеводного обмена. *Кардиология*. 2002; 2: 28–33.
 32. Stanley WC. Rationale for a metabolic approach in diabetic coronary patients. *Coron Artery Dis* 2005; 16 (Suppl. 1): 11–5.
 33. Monti LD, Setola E, Fragasso G et al. Metabolic and endothelial effects of trimetazidine on forearm skeletal muscle in patients with type 2 diabetes and ischemic cardiomyopathy. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 290 (1): 54–9.
 34. Belardinelli R, Laccalaprince F, Faccenda E, Volpe L. Clinical benefits of a metabolic approach in the cardiac rehabilitation of patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2006; 98 (Suppl): 25–33.
 35. Петруй В.В., Михова Н.В., Маколкин В.И. Коррекция триметазидином МВ эпизодов преходящей ишемии миокарда у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа. *Кардиология*. 2007; 7: 22–5.
 36. Морозова Т.Е. Метаболические лекарственные средства в кардиологической практике. *Лечащий врач*. 2008; 6: 48–51.
 37. Stadnik M, Handzlik-Orlik G, Sarnacki K et al. Clinical aspects of the use of trimetazidine in the prevention and treatment of myocardial diseases. *Przegl Lek* 2013; 70 (9): 730–4.
 38. Xu X, Zhang W, Zhou Y et al. Effect of trimetazidine on recurrent angina pectoris and left ventricular structure in elderly multivessel coronary heart disease patients with diabetes mellitus after drug-eluting stent implantation: a single-centre, prospective, randomized, double-blind study at 2-year follow-up. *Clin Drug Investig* 2014; 34 (4): 251–8.
 39. Сыркин А.Л., Лепяхин В.К., Фитилев С.Б. и др. Триметазидин при стабильной стенокардии напряжения у больных старше 65 лет. Исследование TRIMER (Trimetazidine in Elderly People). *Кардиология*. 2002; 6: 24–31.
 40. Гуревич М.А. Медикаментозное лечение пожилого пациента, перенесшего инфаркт миокарда. *Cons. Med.* 2003; 12. URL: <http://old.con-med.ru/magazines/cm/medicum/article/14302>
 41. Национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2008; 7 (6. Прил. 4).
 42. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *Eur Heart J* 2013; 34 (38): 2949–3003.
 43. Fibin SD, Gardin JM, Abrams J et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease. *Circulation* 2012; 126 (25): 354–471.
 44. Gao D, Ning N, Niu X et al. Trimetazidine: a meta-analysis of randomized controlled trials in heart failure. *Heart* 2011; 97: 278–86.
 45. Терещенко С.Н., Акимова О.С., Демидова И.В. и др. Цитопротектор триметазидин в комплексной терапии тяжелой постинфарктной хронической сердечной недостаточности. *Кардиология*. 1999; 9: 48–52.
 46. Бузиашвили Ю.И., Маколкин В.И., Осадчий К.К. и др. Влияние триметазидина на обратимую дисфункцию миокарда при ишемической болезни сердца. *Кардиология*. 1999; 6: 33–8.
 47. Маколкин В.И. Ишемическая дисфункция миокарда и пути ее коррекции. *Форум. Ишемическая болезнь сердца*. 2000; 2: 2–4.
 48. Di Napoli P, Taccardi AA, Barsotti A. Long-term cardioprotective action of trimetazidine and potential effect on the inflammatory process in patients with ischaemic dilated cardiomyopathy. *Heart* 2005; 91: 161–5.
 49. Мареев В.Ю. Предуктал МВ в амбулаторном лечении больных с сердечной недостаточностью ишемической этиологии: исследование ПРЕАМБУЛА. Электронный ресурс. URL: <http://www.healthconomics.m/index.php>

50. Lopatin YM et al. ESC Congress. Munich 27 Aug 2012. Abstract 2052
51. Fragasso G, Rosano G, Baek SH et al. Effect of partial fatty acid oxidation inhibition with trimetazidine on mortality and morbidity in heart failure: results from an international multicentre retrospective cohort study. *Int J Cardiol* 2013; 163 (3): 320–5.
52. Steg PG, Grollier G, Gally P et al. (on behalf of the LIST Study Group). A randomized double-blind trial of intravenous trimetazidine as adjunctive therapy to primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2001; 77: 263–73.
53. Bonello L, Sbragia P, Amabile N et al. Protective effect of an acute oral loading dose of trimetazidine on myocardial injury following percutaneous coronary intervention. *Heart* 2007; 93 (6): 703–7.
54. Fabiani JN, Ponzio O, Emerit I et al. Cardioprotective effects of trimetazidine during coronary artery graft surgery. *J Cardiovasc Surg* 1992; 33: 486–91.
55. Гордеев ИГ., Люсов ВА., Ильина ЕЕ. и др. Нарушения сократимости миокарда левого желудочка у больных после коронарного шунтирования и методы ее коррекции. *Кардиология*. 2007; 2: 22–4.
56. Lin X, Ma A, Zhang W et al. Cardioprotective effects of atorvastatin plus trimetazidine in percutaneous coronary intervention. *Pak J Med Sci* 2013; 29 (2): 545–8.
57. Chen J, Zhou S, Jin J. Chronic treatment with trimetazidine after discharge reduces the incidence of restenosis in patients who received coronary stent implantation: A 1-year prospective follow-up study. *Int J Cardiol* 2014; 174 (3): 634–9.
58. Лопатин Ю.М., Дронова Е.Н. Клинико-фармакоэкономическая оценка длительного применения Предуктала модифицированного высвобождения у больных ишемической болезнью сердца, подвергнутых чрескожным коронарным вмешательствам. *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2011; 10 (1): 67–72.
59. Labrou A, Giannoglou G, Ziotas D et al. Trimetazidine administration minimizes myocardial damage and improves left ventricular function after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiovasc Drugs* 2007; 7: 143–50.
60. Tuncer B, Colak O, Alatas O et al. Measurement of troponin T to detect cardioprotective effect of trimetazidine during coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 2173–6.
61. Onbasili AO, Yenicirigli Y, Agaoglu P et al. Trimetazidine in the prevention of contrast-induced nephropathy after coronary procedures. *Heart* 2007; 93: 696–702.
62. Shebata M. Impact of Trimetazidine on Incidence of Myocardial Injury and Contrast-Induced Nephropathy in Diabetic Patients With Renal Dysfunction Undergoing Elective Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Cardiol* 2014; pii: S0002-9149 (14).
63. Zhang R, Wei J, Yin H, Zhu Y. Effect of trimetazidine on renal function in patients with shock. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2014; 26 (4): 219–22.
64. Давыдов С.И., Титова В.В., Гордеева М.А. и др. Роль триметазидина МВ в оптимизации терапии острого коронарного синдрома с позиции влияния на дисфункцию эндотелия и системное воспаление. *Рос. кардиол. журн*. 2013; 6: 54–61.
65. Аронов Д.М. Значение триметазидина при реабилитации кардиологических больных. *Cons. Med.* 2008; 5: 105–9.
66. Ромащенко О.В., Ключкова Г.Н., Муханова Е.И., Гайворонская И.В. Плейотропные эффекты триметазидина. *Рос. кардиол. журн*. 2013; 4: 83–7.
67. Шаленкова М.А. Влияние добавления триметазидина на эффективность антиангинальной терапии и качество жизни больных стабильной стенокардией при лечении на амбулаторном этапе. *Терапевт. арх*. 2012; 4: 38–41.
68. Скибицкий В.В., Фендрикова А.В. Триметазидин в миокардиальной цитопroteкции: оригинал или генерики? *Cons. Med.* 2011; 10: 67–70.

Аденозиновые механизмы положительных и нежелательных эффектов тикагрелора

О.Л.Барбараш, Е.В.Тавлуева

ФГБУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН, Кемерово

Активация тромбоцитов играет ключевую роль в патогенезе острого коронарного синдрома (ОКС), в связи с чем назначение двойной анти-тромбоцитарной терапии в настоящее время признано обязательным у больных с ОКС как при использовании чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), так и при консервативной тактике ведения. Активация тромбоцитов и их последующая агрегация происходят под действием разных медиаторов, наиболее важными из которых являются тромбоксан A_2 и аденозиндифосфат. Используемый до последнего времени тиенопиридиновый антиагрегант клопидогрел обладает широкой вариабельностью антитромботического эффекта у разных пациентов, что может быть обусловлено рядом его фармакокинетических свойств. Данный факт явился основанием активного поиска и изучения новых препаратов этого ряда [1].

Тикагрелор – новый тиенопиридиновый пероральный обратимо связывающийся антагонист $P2Y_{12}$ -рецепторов тромбоцитов прямого действия. Тикагрелор характеризуется более быстрым началом терапевтического эффекта и обеспечивает более стойкое и выраженное ингибирование активации тромбоцитов в сравнении с клопидогрелом. В то же время благодаря обратимости действия восстановление функции тромбоцитов после отмены тикагрелора происходит быстрее, чем при отмене клопидогрела [30–31]. Результаты исследования PLATO (Platelet Inhibition And patient Outcomes), сравнивающего эффективность, безопас-

ность применения тикагрелора и клопидогрела у пациентов с ОКС с подъемом и без подъема сегмента ST, стали основанием для включения тикагрелора в качестве препарата 1-й линии в современные рекомендации. Результаты исследования PLATO продемонстрировали выраженные преимущества тикагрелора перед клопидогрелом у пациентов с ОКС – уменьшение смертности от сердечно-сосудистых причин (21%) и числа случаев инфаркта миокарда (16%) без увеличения крупных кровотечений [2]. Однако результаты PLATO не только доказали ряд преимуществ тикагрелора над клопидогрелом, но и поставили новые вопросы.

В частности, одной из наиболее обсуждаемых «загадок» явился факт снижения на фоне применения тикагрелора показателей общей смертности. Достоверное снижение общей смертности зарегистрировано в подгруппах пациентов с инфарктом миокарда и подъемом сегмента ST, подвергнутых как консервативному, так и инвазивному лечению. Наиболее выраженный эффект снижения данного показателя проявился у пациентов, которым в ходе исследования было проведено коронарное шунтирование. Трудно объяснить этот эффект тикагрелора исключительно его антиагрегантным действием.

Кроме того, результаты исследования PLATO позволили выделить ряд негеморрагических побочных эффектов тикагрелора. Так, было показано, что в группе тикагрелора чаще, чем в группе клопидогрела, регистрировалась одышка: в 13,8% против 7,8% случаев,