

Триметазидин (обзор последних зарубежных публикаций)

E.В.Акатова✉

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

✉akev@list.ru

Обзор последних данных рандомизированных исследований, метаанализов и экспериментальных работ, доказывающих эффективность применения триметазида при сердечно-сосудистых заболеваниях и коморбидной патологии.

Ключевые слова: триметазидин, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность.

Для цитирования: Акатова Е.В. Триметазидин (обзор последних зарубежных публикаций). Consilium Medicum. 2018; 20 (10): 53–58. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.10.53-58

Review

Trimetazidine (review of the latest foreign publications)

E.V.Akatova✉

A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1

✉akev@list.ru

Abstract

Review of the latest data of randomized studies, meta-analyses and experimental studies proving the effectiveness of trimetazidine in cardiovascular diseases and comorbid pathology.

Key words: trimetazidine, coronary heart disease, congestive heart failure.

For citation: Akatova E.V. Trimetazidine (review of the latest foreign publications). Consilium Medicum. 2018; 20 (10): 53–58. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.10.53-58

Метаболический миокардиальный цитопротектор триметазидин (ТМЗ) – официально рекомендуемый препарат для лечения стабильной стенокардии (СС) и хронической сердечной недостаточности (ХСН) в американских и европейских руководствах и один из представителей нового класса препаратов, известных как ингибиторы 3-кетоацил-КоА-тиолазы (КАТ). Благодаря селективному подавлению длинноцепочечной КАТ ТМЗ повышает активность метаболизма глюкозы в сердце путем переключения преимущественного источника энергии с окисления жирных кислот на окисление глюкозы. В отличие от традиционных антиангинальных препаратов ТМЗ восстанавливает доставку кислорода к миокарду и как следствие – баланс между потребностью миокарда в энергии и ее образованием не за счет изменений гемодинамики, а путем селективного ингибирования длинноцепочечной 3-КАТ, в связи с чем частично подавляет β-окисление жирных кислот, стимулирует метаболизм глюкозы и увеличивает переносимость ишемии миокардом. Исследования показали, что лечение ТМЗ ассоциируется с функциональным улучшением и устранением симптомов у пациентов с впервые выявленной стенокардией и больных с коронарной болезнью, резистентной к препаратам с гемодинамическим типом действия. ТМЗ в комбинации с последними обеспечивает полную аддитивную эффективность при сохранении переносимости терапии.

ТМЗ и ишемическая болезнь сердца

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), в частности ишемическая болезнь сердца (ИБС), являются основной причиной смертности в большинстве развитых стран мира, составляя в Европе 49% смертности от всех причин (и 30% всех преждевременных смертей в возрасте до 65 лет). За последние десятилетия был достигнут определенный прогресс в лечении данных заболеваний благодаря более ши-

рокому использованию современной медикаментозной терапии и инвазивных методов лечения, что привело к значительному улучшению прогноза и качества жизни больных с сердечно-сосудистой патологией. Однако заболеваемость и смертность от ИБС, в особенности в России, остаются крайне высокими, в связи с чем разрабатываются новые и оптимизируются уже имеющиеся подходы к лечению ИБС.

В экспериментальной работе «The Anti-Anginal Drug Trimetazidine Reduces Neutrophil-Mediated Cardiac Reperfusion Injury» I.Tritto и соавт. [1] показали, что ТМЗ может блокировать активацию нейтрофилов и предотвращать нейтрофил-опосредованное повреждение в постишемическом сердце. В эксперименте *in vitro* доказано ингибирующее действие ТМЗ на функцию нейтрофилов. С другой стороны, в модели нейтрофильного повреждения сердца введение ТМЗ заметно улучшает систолическую и диастолическую функции. Защитные влияния ТМЗ были продемонстрированы на экспериментальной модели сердца крысы с перфузией нейтрофилами и плазмы. Наличие нейтрофилов во время ишемического некроза связано с повреждением миокарда, который сопровождается нейтрофильной инфильтрацией. Таким образом, постишемический некроз является следствием активации нейтрофилов. В соответствии с этим механизмом и по результатам данной работы при применении ТМЗ в модели поражения миокарда значительно уменьшается активация нейтрофилов.

Ретроспективный анализ влияния ТМЗ на клинические исходы в дополнение к стандартному лечению у пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) провели корейские исследователи [2]. В анализ были ретроспективно включены 13 733 пациента с ОИМ, зарегистрированных в корейском Регистре ОИМ с 2005 по 2008 г. Больные были разделены на 2 группы: группу приема ТМЗ во время госпитализации и группу контроля. Первичными конечными

точками стали: смерть в стационаре, смерть в течение года и нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы. Из 13 733 пациентов, включенных в анализ, 271 (2%) принимал ТМЗ во время стационарного лечения ОИМ. Базовые клинические и ангиографические характеристики больных были сопоставимы. Клинические исходы в стационаре выявили тенденцию к снижению госпитальной смертности в группе пациентов, принимавших ТМЗ, по сравнению с группой контроля (0,8% против 2,8%; $p=0,056$). При анализе через 12 мес было продемонстрировано, что в группе ТМЗ значительно ниже общая летальность (2,3% против 6,4%; $p=0,010$) и общий риск сердечно-сосудистых осложнений – ССО (2,3% против 9,5%; $p=0,001$), чем в группе без ТМЗ. Однако частота нефатальных инфарктов миокарда – ИМ (0% против 0,4%; $p=0,59$) и аортокоронарного шунтирования (0% против 0,5%; $p=0,59$) была сопоставима в обеих группах. Было показано, что прием ТМЗ улучшает клинические исходы у пациентов с ОИМ путем значительного уменьшения госпитальной смертности и развития ССО в течение 12 мес и более. В отличие от доказанного применения ТМЗ у больных со стабильной ИБС значение ТМЗ в лечении острого коронарного синдрома еще подлежит обсуждению.

Целью другого рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого в параллельных группах исследования (TRIMPOL II) была оценка антиишемического эффекта и переносимости ТМЗ в комбинации с метопрололом у пациентов со СС [3]; 347 человек (179 – ТМЗ, 168 – плацебо) были включены в исследование и успешно завершили его. Группы плацебо и ТМЗ были сопоставимы по исходным показателям, продолжительности анамнеза стенокардии и наличию сопутствующих заболеваний, наиболее распространенными из которых были: гиперлипидемия (34%), гипертоническая болезнь (29%) и сахарный диабет (СД) 2-го типа (5%). В этом 12-недельном исследовании применения ТМЗ в комбинации с метопрололом отмечено значительное улучшение переносимости физической нагрузки пациентами, снижение клинических симптомов стенокардии напряжения. Это было достигнуто без дополнительного назначения препаратов, влияющих на гемодинамику. В добавление к антиангинальному эффекту ТМЗ показал хорошую переносимость. В предыдущих исследованиях было продемонстрировано, что ТМЗ, используемый как в моно-, так и в комбинированной терапии, уменьшает симптомы СС, снижает частоту приступов стенокардии и улучшает переносимость физической нагрузки (TRIMPOL I). TRIMPOL II – четвертое крупное исследование у пациентов со СС с проведением нагрузочной пробы в качестве конечной точки. Результаты показывают, что у больных со СС комбинированная терапия ТМЗ с метопрололом привела к значительным улучшениям по данным нагрузочного тестирования по сравнению с монотерапией метопрололом.

Один из крупных метаанализов был проведен китайскими учеными [4], которые на основании многочисленных литературных источников изучали эффективность ТМЗ в комбинации со стандартными антиангинальными средствами в лечении СС по сравнению с применением только стандартных средств. Было проанализировано 13 исследований ($n=1628$). Результаты подтвердили эффективность ТМЗ в снижении частоты приступов стенокардии и частоты использования нитроглицерина, а также в увеличении времени до появления депрессии сегмента ST на 1 мм и продолжительности переносимости максимальной нагрузки у пациентов со СС. В то время как большинство антиангинальных средств действует за счет влияния на гемодинамику, эффективность ТМЗ при СС связана с его метаболическим воздействием. ТМЗ оптимизирует метаболизм в миокарде, что приводит к лучшей переносимости ишемии. В клинической практике его можно использовать

в виде монотерапии или в комбинации со стандартными антиангинальными средствами. Благоприятные эффекты ТМЗ, обнаруженные в этом исследовании в отношении симптомов стенокардии и показателей нагрузочной пробы, согласуются с предыдущими наблюдениями. У 53 пациентов со СС, недостаточно контролируемой на фоне приема пропранолола, добавление ТМЗ ассоциировалось с большей антиангинальной эффективностью, чем добавление изосорбида динитрата. По сравнению с последним применение ТМЗ достоверно продлеvalo время без приступов стенокардии, увеличило продолжительность физической нагрузки, время до появления депрессии сегмента ST на 1 мм и объем выполненной работы при оценке по данным нагрузочной пробы на велоэргометре. В исследовании Manchanda и Krishnaswami у 64 пациентов со СС, имевших частичный ответ на дилтиазем, было показано, что дополнительное назначение ТМЗ в течение 28 дней привело к клинически значимому улучшению. Механизм противоишемической эффективности ТМЗ может включать в себя защиту миокарда, проявляющуюся:

- а) в улучшении сократимости сердечной мышцы и уменьшении зоны ишемии;
- б) сокращении степени закисления клеток миокарда и увеличении синтеза аденозинтрифосфата;
- в) уменьшении агрегации нейтрофилов, подавлении свободнорадикального повреждения клеток миокарда и увеличении переносимости ими гипоксического стресса;
- г) поддержании нормальной функции митохондрий, сокращении образования радикалов кислорода внутри клеток и подавлении инфильтрации нейтрофилами ткани миокарда.

ТМЗ, как в отдельности, так и в комбинации с другими антиангинальными препаратами, хорошо переносится пациентами со СС. Однако следует проявлять осторожность при экстраполировании выводов, сделанных в данном исследовании, на всех больных со СС. В плане дальнейшего изучения этой проблемы все еще имеется значительная потребность в рандомизированных клинических исследованиях более высокого качества, с применением двойного слепого метода и участием сравнительно большего числа пациентов. В заключение данный метаанализ подтверждает эффективность ТМЗ в лечении СС по сравнению со стандартными антиангинальными средствами. ТМЗ может служить одним из ценных альтернативных препаратов первого ряда для терапии пациентов с коронарным атеросклерозом как на краткосрочном этапе, так и при длительном применении.

Эффективность ТМЗ на эндотелиальную дисфункцию продемонстрирована в исследовании Kuoung-Ha Park и соавт. [5]. Проведение трансрадиальной ангиографии коронарной артерии (transradial coronary artery angiography – TRCAG) оказывает нежелательное воздействие на лучевую артерию, используемую в качестве проводника. Целью исследования было оценить влияние ТМЗ на функциональное восстановление лучевой артерии у пациентов, перенесших TRCAG с проточно-опосредованной дилатацией (ПОД). Шестьдесят человек, которым проведена TRCAG с помощью 5Fr-оболочки, были рандомизированы в группы ТМЗ или контроля. Базовый уровень оценивали после процедуры (менее 24 ч после TRCAG) и 10-недельного последующего ПОД. В контрольной группе данный уровень ПОД составил 11,4–3,5%, но после TRCAG ПОД снижался до 4,2–2,9% ($p<0,01$). При 10-недельном наблюдении уровень ПОД все еще снижался по сравнению с исходным (11,4±3,5% против 5,9±3,3%; $p<0,01$). В группе ТМЗ разница в ПОД между базовым и пост-TRCAG была значительной (11,3±3,5% против 6,3±4,0%; $p<0,01$). Однако при 10-недельном наблюдении ПОД выросла до 10,4% против 3,4%, и не было никакой разницы в ПОД между исходным и 10-недельным наблюдением (11,3±3,5% против

10,4±3,4%; $p=0,26$). Анализ отклонений повторных измерений подтвердил значимость различий в ПОД между группой ТМЗ и контрольной группой ($p<0,01$). Таким образом, терапия ТМЗ после TRCAG снизила эндотелиальную дисфункцию лучевой артерии. Применение ТМЗ может иметь положительное влияние на эндотелиальную дисфункцию лучевой артерии после аортокоронарного шунтирования.

Частота возникновения рестеноза стента (РС) растет, поэтому все большее число пациентов подвергаются лечению с имплантацией стентов с лекарственным покрытием. В следующем исследовании авторы поставили цель изучить, приводит ли длительное лечение ТМЗ к снижению частоты возникновения РС. С января 2009 по декабрь 2011 г. в Китайской больнице общей практики PLA были отобраны и рандомизированы 768 пациентов в группу лечения ТМЗ ($n=384$) и группу контроля ($n=384$) [6]. После имплантации стентов с лекарственным покрытием все больные получали стандартное медикаментозное лечение. В группе терапии ТМЗ назначали в дозировке 20 мг 3 раза в день в течение не менее 30 дней. У всех участников проводили контрольную ангиографию через 9–13 мес после выписки из стационара. В исследовании регистрировали основные неблагоприятные сердечные и цереброваскулярные события. В окончательный анализ были включены данные для 635 пациентов (группа терапии – $n=312$; группа контроля – $n=323$). РС возник у 49 (7,7%) человек. В группе лечения частота возникновения РС была меньше, чем в группе контроля (4,2% против 11,1%; $p=0,001$). В конце 30-дневного периода наблюдения фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) была выше в группе терапии, чем в группе контроля (65,4±10,7 против 63,1±10,4; $p=0,006$). Частота возникновения ССО также была ниже в группе лечения через 1 год наблюдения (6,1% против 10,8%; $p=0,032$). Последующий многофакторный

анализ выявил, что лечение ТМЗ было предиктором РС (отношение рисков – ОР 0,376; 95% доверительный интервал – ДИ 0,196–0,721; $p=0,003$). Терапия ТМЗ у пациентов, которым был имплантирован стент с лекарственным покрытием, эффективно снизила частоту РС и основных неблагоприятных сердечных и цереброваскулярных событий через 1 год наблюдения.

В июне 2018 г. в зарубежной печати опубликованы данные российского исследования «Антиангинальная эффективность и переносимость ТМЗ модифицированного высвобождения 80 мг один раз в сутки (Предуктал® ОД 80 мг, Сервье®) у больных стабильной стенокардией в реальной практике» [7]. Целью работы явилась оценка в реальных клинических условиях эффективности и переносимости ТМЗ 80 мг 1 раз в день, а также приверженность пациента со СС лечению. Ода – 3-месячное обсервационное многоцентровое, проспективное исследование, проведенное с марта по июнь 2017 г. в реальных клинических условиях. В общей сложности 350 врачей привлекли к анализу в среднем по 10 пациентов каждый. В исследование были включены больные с подтвержденным диагнозом ИБС и СС с клиническими проявлениями, несмотря на проводимую терапию. Сведения собрали в течение 3 визитов: исходно, через 1 мес (М1) и 3 мес (М3). Во время каждого из визитов участников были отобраны данные о количестве приступов стенокардии, потреблении нитратов короткого действия в течение недели, предшествующей визиту, оценке симптоматического статуса (симптомы стенокардии), самооценке пациентом своей ежедневной активности и приверженности текущему антиангинальному лечению. В исследование были включены 3066 больных со СС. Средний возраст – 62,8±7,3 года, 1470 (47,9%) – мужчины, 980 (31,9%) пациентов имели в анамнезе ИМ, 641 (20,9%) – СД. Базовая терапия состояла из статинов (70%), ингиби-

торов ангиотензинпревращающего фермента (56%), блокаторов рецепторов ангиотензина (23%), β -адреноблокаторов – β -АБ (83%), блокаторов кальциевых каналов (42%), нитратов (29%) и ТМЗ 3 раза в день или 2 раза в день (37%). Назначение ТМЗ 80 мг (первично ТМЗ 80 мг либо переход от ТМЗ 3 раза в день или 2 раза в день) привело к значительному снижению частоты еженедельных приступов стенокардии с $4,7 \pm 3,5$ до $2,2 \pm 2,4$ при М1 ($p=0,001$) и до $0,9 \pm 1,3$ – при М3 ($p=0,001$). Среднее потребление нитроглицерина в неделю снизилось с $4,5 \pm 3,9$ в исходных условиях до $1,9 \pm 2,5$ при М1 ($p=0,001$) и до $0,7 \pm 1,3$ – при М3 ($p=0,001$). Кроме того, произошел сдвиг в сторону улучшения функционального класса стенокардии напряжения до 83% пациентов со II классом и до 17% – с III, который на базовом уровне составлял 68% от всех больных. Таким образом, упрощение режима приема лекарств могло бы обеспечить способ повышения приверженности, и новая формула ТМЗ 80 мг может быть полезной в этом отношении.

ТМЗ и хроническая сердечная недостаточность

Число больных с ХСН в Российской Федерации превышает 5 млн, и ежегодно около 1 млн больных выписываются из стационара с таким диагнозом, в связи с чем данное заболевание становится все более актуальной проблемой здравоохранения. Непрерывно накапливающиеся знания о патофизиологических звеньях ХСН становятся научным обоснованием для разработки принципов лечения этого сложного заболевания. В течение последних 20 лет отмечен существенный прогресс в терапии ХСН, который был связан с применением ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов рецепторов альдостерона, β -АБ и ресинхронизирующей терапии. Однако, несмотря на это, во всем мире ХСН остается одной из основных причин инвалидности и смертности. На ранних стадиях ХСН метаболизм миокарда может быть нормальным, но по мере ее прогрессирования окислительный метаболизм в митохондриях снижается, а процессы гликолиза усиливаются одновременно со снижением окисления глюкозы и жирных кислот. В частности, имеющиеся данные позволяют предположить, что при ХСН перевод метаболизма с преимущественного окисления жирных кислот на более интенсивное окисление углеводов позволяет улучшить сократительную функцию миокарда, за счет этого может замедляться прогрессирование заболевания и улучшаться прогноз.

ТМЗ успешно применяется для лечения ишемической кардиомиопатии, однако его терапевтический потенциал при ХСН еще следует установить. В то время как кардиопротекторное действие ТМЗ было связано с ингибированием окисления свободных жирных кислот (FAO) с помощью 3-KAT, были предложены дополнительные механизмы. Целями данного исследования являлись систематическая оценка влияния ТМЗ на метаболизм кальция и функцию митохондрий на модели кролика с неишемической ХСН и определение клеточных механизмов кардиопротекторного действия ТМЗ [8]. Препарат защищает кардиомиоциты с цитозольными $\text{Ca}(2+)$ -перегрузками при электрической и β -адренорецепторной (изопроterenол) стимуляции. Этот эффект показал способность ТМЗ защищать кардиомиоциты от открытия пор, перехода митохондриальной проницаемости путем уменьшения продукции активных форм кислорода митохондриальной электронной транспортной цепью (ETC) и несвязанной митохондриальной синтазы оксида азота (mtNOS). При ХСН возникает потеря электронов из активированного комплекса. ТМЗ снижает потерю электронов на уровне митохондрий, что позволяет восстановить окислительно-восстановительный баланс и мембранный потенциал митохондрий при ХСН.

Результаты следующего исследования демонстрируют, что ТМЗ улучшает эндотелийзависимую вазодилатацию у пациентов с ишемической кардиомиопатией и ХСН, и этот эффект коррелирует как со снижением уровня в плазме MDA и LOOHs, так и повышением функциональной нагрузки [9]. Кроме того, ТМЗ улучшает функциональные возможности сердечно-сосудистой системы, показанные в результате теста с физической нагрузкой. Это первый опыт применения ТМЗ для улучшения эндотелиальной вазомоторной функции при ХСН. За 4 нед увеличение RAD было сильнее выраженным у больных, получавших ТМЗ с более чем двумя факторами риска, которые имели более высокие показатели MDA и LOOHs, чем пациенты с одним или без факторов риска. Возможный механизм: ТМЗ ингибирует высвобождение эндотелина-1 по мере уменьшения ишемии. Этот эффект может улучшать вазорелаксацию. С другой стороны, ТМЗ способен оказывать прямое влияние на эндотелиальные клетки, действуя в качестве липидного барьера проницаемости хелатора металла, защищая эндотелий от свободных радикалов. Это действие может иметь особое значение у больных СД и в условиях высокого окислительного стресса, в котором окисление липопротеидов низкой плотности и окислительное повреждение ДНК могут напрямую негативно воздействовать на эндотелиальные клетки и приводить к нарушению экспрессии генов и измененной сигнальной трансдукции.

Интересны результаты международного многоцентрового ретроспективного когортного исследования, в котором в общей сложности оценивались 720 пациентов с систолической дисфункцией при ХСН ($\text{EF} < 45\%$), классы II–IV NYHA [10]. Период набора был достаточно продолжительным – с января 2002 по июнь 2010 г. Никто из больных не участвовал в других исследованиях. Гипертоническая болезнь считалась основной причиной поражения сердца, если при этом не было документально подтвержденной другой сердечно-сосудистой патологии. Наличие и тяжесть основного заболевания оценивались по истории заболевания, а также проводилось клиническое и эхокардиографическое обследование. ФВ определяли по данным эхокардиографии на момент исследования у всех пациентов и по крайней мере один раз во время наблюдения. Клинические и лабораторные данные были собраны из стационарных выписок или во время амбулаторных посещений. Пациенты с показаниями к хирургическому лечению не включались, тогда как больные с тяжелыми клапанными пороками были включены, если оперативное лечение проведено или имелись противопоказания для его проведения. Все пациенты получали стандартную терапию ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, блокаторами рецепторов ангиотензина II, β -АБ, нитратами длительного действия, дигоксином, диуретиками, антагонистами альдостерона и антитромбоцитарную терапию при необходимости. Распределены в группу терапии ТМЗ и группу контроля 669 человек, вошедших в статистический анализ. В течение последующего периода пациенты наблюдались кардиологами в амбулаторных условиях в плановом порядке 2 раза в год. Среднее время наблюдения составляло $38,76 \pm 15,66$ мес в группе ТМЗ и $40,17 \pm 15,53$ мес – в контрольной. За период наблюдения умерли 54 больных из группы контроля и 35 – в активном лечении. Анализ Каплана–Мейера для общей смертности показал 11,3% улучшение выживаемости в течение 5 лет ($p=0,015$) и 8,5% – по причинам ССЗ ($p=0,050$) в группе ТМЗ. Препарат также показал хороший профиль снижения риска ССЗ как причины смерти (нескорректированное ОР 0,052, 95% ДИ 0,017–0,154; $p=0,0001$). ТМЗ также эффективен в снижении сердечно-сосудистой заболеваемости. Анализ Каплана–Мейера продемонстрировал сокращение количества госпитализаций на 10,4% в группе ТМЗ с увеличением безрецидивной выживаемости на 7,8 мес ($p=0,0005$). Ре-

грессия Кокса подтвердила уменьшение риска госпитализации по причине сердечно-сосудистых событий у пациентов, принимавших ТМЗ (ОР не отрегулировано – 0,502, 95% ДИ 0,367–0,687; $p=0,001$). Это исследование показывает, что ТМЗ может быть эффективным в снижении как общей, так и сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости у пациентов с ХСН. ТМЗ следует рассматривать как потенциальное дополнительное лекарственное средство к стандартной медицинской терапии у пациентов с ХСН.

Далее рассмотрим результаты 17 исследований – наблюдения 955 пациентов по данным литературного поиска [11]. Терапия ТМЗ значительно увеличивала ФВ ЛЖ у пациентов как с сердечной недостаточностью ишемического генеза (средневзвешенная разность – WMD – с плацебо 7,37%; 95% ДИ 6,05–8,70; $p<0,01$), так и неишемической (WMD 8,72%; 95% ДИ 5,51–11,92; $p<0,01$). На фоне применения ТМЗ отмечались уменьшение конечно-диастолического объема ЛЖ (WMD 10,37; 95% ДИ 15,46–5,29; $p<0,01$), улучшение функционального класса ХСН (WMD 0,41; 95% ДИ 0,51–0,31; $p<0,01$), лучшая переносимость физической нагрузки (WMD 30,26; 95% ДИ 8,77–51,75; $p<0,01$). На фоне приема ТМЗ отмечены снижение общей смертности (ОР 0,29; 95% ДИ 0,17–0,49; $p<0,00001$), а также уменьшение количества сердечно-сосудистых событий и госпитализаций (ОР 0,42; 95% ДИ 0,30–0,58; $p<0,00001$). В результате данного анализа авторы делают заключение об эффективности применения ТМЗ в лечении ХСН. Поднимается вопрос о необходимости проведения больших многоцентровых рандомизированных клинических исследований для уточнения влияния ТМЗ на ХСН.

В следующий анализ дополнительного применения ТМЗ у больных с ХСН были включены 459 пациентов с назначенным ТМЗ, 425 – контрольная группа [12]. У всех больных была сниженная ФВ. В целом лечение ТМЗ хорошо переносилось. Результаты показали, что смертность от всех причин в группе ТМЗ была не ниже контрольной (относительный риск 0,47; $p=0,27$). Получены данные, что дополнительная терапия ТМЗ превосходит стандартную с улучшением ФВ ЛЖ (WMD 6,46%; $p=0,0001$). Кроме того, отмечено уменьшение конечно-диастолического размера (КДР) ЛЖ (WMD -6,67 мм; $p=0,0001$) и конечно-систолического размера (КСР) ЛЖ (WMD -0,61; $p=0,02$). Терапия ТМЗ привела к снижению конечно-диастолического объема ЛЖ (WMD 0,38; $p\leq 0,10$). Преимущества лечения ТМЗ были показаны на обоих функциональных классах NYHA за счет увеличения продолжительности физической нагрузки. В подгруппе пациентов с ФВ меньше 30% эти эффекты более показательны. Частота сердечных сокращений в группе ТМЗ была несколько ниже, чем в контрольной группе (WMD 2,62 уд/мин; $p=0,04$), показатели артериального давления не менялись. Уровень натрийуретического пептида В-типа снизился в группе ТМЗ (WMD -203,40 пг/мл; $p=0,0002$), тогда как высокочувствительный С-реактивный белок не изменился (WMD 2,45 мг/л; $p\leq 0,10$). Основные выводы этого метаанализа заключаются в том, что дополнительное использование ТМЗ не уменьшает смертность больных с ХСН, но оказывает благотворное влияние на увеличение ФВ ЛЖ и общей продолжительности времени физической нагрузки, также отмечено сокращение сроков пребывания в стационаре по причине декомпенсации ХСН, снижение класса NYHA, КДР ЛЖ и КСР ЛЖ, уровня натрийуретического пептида В-типа сыворотки крови. Причем упомянутые положительные эффекты гемодинамически нейтральны. Дополнительное использование ТМЗ у пациентов с ХСН может оказывать положительное влияние не только на улучшение клинических симптомов, но и на геометрию левых отделов сердца, их функции, снижение частоты госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам.

Влияние ТМЗ на рецидивирующую стенокардию и структуру ЛЖ у пожилых больных с ИБС, СД, с многососуди-

стым поражением после имплантации стента с медикаментозным покрытием проанализировано в следующем исследовании. По завершении скрининговой оценки 1186 пациентов (700 – с СД 2-го типа) после проведенной ангиографии были рандомизированы [13]. Обе группы хорошо подобраны. Почти 1/3 больных составили женщины. Примерно у 1/3 пациентов – гипертоническая болезнь, более чем у 1/2 – гиперхолестеринемия. Исходные эхокардиографические показатели были одинаковые в обеих группах. В течение 2-летнего наблюдения больные в группе ТМЗ продемонстрировали снижение частоты возникновения стенокардии – 72 (28,2%) пациента против 96 (37,6%) пациентов в контрольной группе ($p=0,024$). В конце исследования по сравнению с исходными данными показатели ФВ ЛЖ, КДР и КСР в группе ТМЗ были относительно стабильны, а в контрольной группе они значительно ухудшились (ФВ ЛЖ 66,07±4,04% против 61,94±3,05%; КДР 48,07±4,43 мм против 51,25±3,57 мм; КСР 30,81±4,27 мм против 33,48±3,02 мм; все $p=0,01$). Е/А у пациентов, получавших ТМЗ, и в контрольной группе уменьшилась через 2 года; отношение Е/А в группе терапии ТМЗ было немного лучше, чем в контрольной группе (0,84±0,25 против 0,79±0,29; $p=0,170$). После 2-летнего наблюдения отмечена тенденция в снижении частоты конечных точек у пациентов на фоне лечения ТМЗ. Терапия ТМЗ (20 мг 3 раза ежедневно) хорошо переносилась, и не было случаев возникновения серьезных побочных эффектов в течение 2-летнего наблюдения.

Также следует отметить многочисленные работы отечественных авторов, проводимых с целью оценки эффективности ТМЗ при разных заболеваниях сердечно-сосудистой системы и коморбидных состояниях. В российских рекомендациях по реабилитации и вторичной профилактике ССЗ ТМЗ может быть рассмотрен для назначения в качестве препарата 2-й линии контроля стенокардии. Антиишемическое действие ТМЗ при его добавлении к терапии β-АБ превосходит таковой эффект комбинации пролонгированных нитратов с антагонистами кальция. При этом выраженность положительного эффекта ТМЗ возрастает по мере увеличения продолжительности лечения. Имеются данные положительного влияния ТМЗ пролонгированного высвобождения после перенесенного ИМ на снижение смертности, предупреждение появления ССО, в том числе повторных ИМ, реваскуляризации, госпитализации и улучшение качества жизни.

Литература/References

1. Tritto I, Wang Pe, Kuppusamy P. The Anti-Anginal Drug Trimetazidine Reduces Neutrophil-Mediated Cardiac Reperfusion Injury. *Cardiovasc Pharmacol* 2015; 46 (1): 89–98.
2. Jeong Su Kim, Chang Hoon Kim, Kook Jin Chun. Effects of trimetazidine in patients with acute myocardial infarction: data from the Korean Acute Myocardial Infarction Registry. *Clin Res Cardiol*. DOI 10.1007/s00392-013-0611-0
3. Szwed H, Sadowski Z, Elikowski W. Combination treatment in stable effort angina using trimetazidine and metoprolol Results of a randomized, double-blind, multicentre study (TRIMPOL II). *Eur Heart J* 2011; 22: 2267–74.
4. Song Peng, Min Zhao, Jing Wan. The efficacy of trimetazidine on stable angina pectoris: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Cardiol* 2014; 177: 780–5.
5. Kyoung-Ha Park, Woo Jung Park, Min-Kyu Kim. Effects of Trimetazidine on Endothelial Dysfunction After Sheath Injury of Radial Artery 2010 Elsevier Inc. *Am J Cardiol* 2010; 105: 1723–7.
6. Jinsong Chen, Shanshan Zhou, Jing Jin. 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. DOI: 10.3892/mmr.2016.5773
7. Glezer MG, Vygodin VA. Anti-Anginal Effectiveness and Tolerability of Trimetazidine Modified Release 80 Mg Once Daily in Stable Angina Patients in Real-World Practice. On behalf of ODA investigators. *Adv Ther*. <https://doi.org/10.1007/s12325-018-0756-3/>
8. Dedkova EN, Seidlmayer LK, Blatter LA. Mitochondria-mediated cardioprotection by trimetazidine in rabbit heart failure. *J Mol Cell Cardiol* 2013. pii: S0022-2828(13)00054-0. DOI: 10.1016/j.jmcc.2013.01.016

9. Belardinelli R, Solenghi M, Volpe L. Trimetazidine improves endothelial dysfunction in chronic heart failure: an antioxidant effect. Online publish-ahead-of-print 24 April 2007.
10. Fragasso G, Rosano G, Baek SH. 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* 2012. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.09.123>
11. Dengfeng Gao, Ning Ning, Xiaolin Niu. Trimetazidine: a meta-analysis of randomised controlled trials in heart failure. *Heart* 2011; 97: 278–86.
12. Lei Zhang, Yizhou Lu, Hong Jiang. Additional Use of Trimetazidine in Patients With Chronic Heart Failure A Meta-Analysis. *J Am Col Cardiol* 2012; 59 (10).
13. Xiaohan Xu, Weijun Zhang, Yujie Zhou. 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. Springer International Publishing Switzerland 2014. *Clin Drug Invest*. DOI 10.1007/s40261-014-0170-9

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Акатова Евгения Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии №1 ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: akev@list.ru