

Триметазидин: механизм действия и результаты контролируемых исследований у больных ишемической болезнью сердца

Л.В. Кремнева, О.В. Абатурова, С.В. Шалаев

Филиал ГУ НИИ кардиологии Томского научного центра СО РАМН «Тюменский кардиологический центр». Тюмень, Россия

Trimetazidine in coronary heart disease patients: mechanism of action and controlled trials' results

L.V. Kremneva, O.V. Abaturova, S.V. Shalaev

Tumen Cardiology Center, Cardiology Research Institute of Tomsk Scientific Center, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Science. Tumen, Russia

Метаболическая кардиопротекция — важное направление в лечении больных ишемической болезнью сердца (ИБС). Среди препаратов этой группы наиболее широко используется триметазидин, механизм действия которого основан на ингибировании метаболизма жирных кислот, активировании окисления глюкозы и предупреждении внутриклеточного дефицита энергии аденозинтрифосфата. В многочисленных, рандомизированных, контролируемых исследованиях продемонстрирована антиишемическая эффективность триметазида, сопоставимая с действием β -адреноблокаторов, антагонистов кальция. Триметазидин улучшает сократительную способность миокарда и уменьшает клинические проявления сердечной недостаточности. Обнаружено положительное влияние препарата на ассоциированные с ишемией формы миокардиальной дисфункции: оглушение, гибернацию, прекардионирование. Триметазидин рекомендован для лечения больных стабильной стенокардией и ишемической дисфункцией левого желудочка в сочетании с другими средствами. Целесообразность применения триметазида при реваскуляризации миокарда у больных ИБС, а также при остром инфаркте миокарда требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: метаболическая кардиопротекция, триметазидин, стабильная стенокардия, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, реваскуляризация миокарда.

Metabolic cardioprotection is an important part of treating patients with coronary heart disease (CHD). The most widely used drug in this group is trimetazidine. Its mechanism of action is based on fatty acids metabolism inhibition, glucose oxidation activation, intracellular ATP deficit prevention. Numerous randomized, controlled clinical studies demonstrated trimetazidine antiischemic efficacy, similar to that for beta-adrenoblockers or calcium antagonists. Trimetazidine improves myocardial contractility, reduces clinical manifestations of heart failure. The medication beneficially influences ischemia-associated myocardial dysfunction: stunning, hibernation, preconditioning. Trimetazidine is recommended for treating patients with stable angina and ischemic left ventricular dysfunction, in combination with other drugs. Perspectives of trimetazidine therapy in myocardial revascularization and acute myocardial infarction should be examined in future trials.

Key words: Metabolic cardioprotection, trimetazidine, stable angina, myocardial infarction, heart failure, myocardial revascularization.

Традиционный подход к лечению хронических форм ишемической болезни сердца (ИБС) предусматривает использование препаратов, улучшающих соответствие между потребностью миокарда в кислороде и его поступлением по атеросклеротически суженным коронарным артериям. Ведущее место в фармакотерапии стабильной стенокардии

(СС) занимают 3 группы препаратов: β -адреноблокаторы, нитраты, антагонисты кальция. Антиангинальный эффект этих препаратов обусловлен их преимущественным влиянием на гемодинамику. Однако, нередко не только при монотерапии, но и при комбинации указанных средств не удается достичь полноты антиишемического эффекта. Поэ-

тому в настоящее время интенсивно разрабатываются новые подходы к лечению ИБС. Одно из таких направлений — фармакологическая коррекция энергетического обмена в миокарде.

Исследования нарушений энергетического метаболизма кардиомиоцитов в условиях ишемии миокарда начались более 50 лет назад, когда было установлено, что для обеспечения работы сердца необходима энергия аденозинтрифосфата (АТФ) [1-3]. В эксперименте на изолированных сердцах крыс показано, что при недостаточном поступлении кислорода в кардиомиоцитах уменьшается уровень энергетических субстратов — АТФ, креатинфосфата, что сопровождается снижением сократительной способности миокарда. Ограничение расхода энергии, затрачиваемой на сокращение миофибрилл, обеспечивает выживаемость кардиомиоцитов в условиях ишемии миокарда. При улучшении коронарного кровотока сократимость кардиомиоцитов может восстановиться.

Первым антиишемическим средством, основным на улучшении внутриклеточных метаболических процессов, была глюкозо-инсулино-калиевая смесь [4]. Механизм кардиопротекторного эффекта глюкозо-инсулиновой смеси раскрыт в 1970 г [2]. Действие смеси основано на защитной роли АТФ, образующейся при окислении глюкозы и предотвращающей выход K^+ из ишемизированных клеток миокарда. Таким образом, уже в 1970 г было известно, что накопление в клетках энергии АТФ, зависящее от метаболизма глюкозы, оказывает защитное действие на ишемизированные кардиомиоциты. Несколько позднее было установлено, что сердце получает энергию АТФ не только за счет метаболизма глюкозы, но и при окислении свободных жирных кислот (СЖК), причем последний источник АТФ более эффективен в энергоснабжении сердца. Здоровое сердце получает 2/3 энергии АТФ за счет метаболизма СЖК и 1/3 — при окислении глюкозы и лактата [5]. Энергия АТФ необходима клетке для сокращения миофибрилл, обеспечения функции плазматических мембран и клеточных органелл, сохранения внутриклеточного гомеостаза электролитов — Ca^{2+} , K^+ , Na^+ . Около 80% энергии АТФ используется на сокращение миофибрилл, 15% — на транспорт ионов и ~5% — на внутриклеточные процессы синтеза [6].

В условиях легкой ишемии миокарда наблюдается замедление метаболизма СЖК и активирование глюкозного пути генерации энергии АТФ. Однако уже при умеренной ишемии миокарда в клетках регистрируется дефицит АТФ, происходит переключение метаболизма глюкозы с активированием трансформации пирувата в лактат, накоплением в клетках ионов H^+ , развитием внутриклеточного ацидоза. Дефицит в клетках энергии АТФ сопровождается нарушением функционирования трансмембранных ионных каналов и электролит-

ным дисбалансом: избытком содержания Ca^{2+} , Na^+ и недостаточным уровнем K^+ . Вследствие указанных изменений метаболизма нарушаются процессы электрофизиологии, сократимости миокарда, что ведет к возникновению аритмий, развитию контрактильной дисфункции сердца [7,8]. Нарушения метаболических процессов в ишемизированном миокарде способствуют повреждению мембранных структур и активированию апоптоза кардиомиоцитов [9], что также предрасполагает к развитию сердечной недостаточности (СН).

В свете вышеизложенного, метаболическая кардиоцитопротекция является важным направлением в лечении ИБС. К группе препаратов с цитопротекторным механизмом действия относят глюкозо-инсулиновую смесь, ранолазин, триметазидин, α -карнитин, дихлорацетат и некоторые другие средства. Среди препаратов этой группы в клинической практике наиболее часто применяется триметазидин (Предуктал®, Лаборатория Сервье, Франция).

Механизм действия и результаты экспериментальных исследований триметазидина

Триметазидин влияет на оба механизма энергообеспечения сердца: метаболизм СЖК и окисление глюкозы. Препарат селективно ингибирует фермент окисления СЖК — длинноцепочечную 3-кетоацил-коэнзимА-тиолазу [10], в результате чего ограничивается β -окисление СЖК и активируется окисление глюкозы [8] (рисунок 1). Хорошо известно, что при окислении глюкозы в митохондриях продуцируется больше энергии АТФ в расчете на 1 моль кислорода, чем при использовании ЖК. Поэтому считают, что триметазидин способствует синтезу большего количества молекул АТФ на 1 потребляемую молекулу кислорода и тем самым улучшает баланс между потребностью миокарда в кислороде и его поступлением [11]. Устранение дефицита внутриклеточного уровня АТФ, возникающего в условиях ишемии миокарда, — основной механизм антиишемического кардиопротекторного действия препарата.

Вероятно, в связи с тем, что АТФ — необходимый субстрат для функционирования многих клеточных структур, обнаружено положительное влияние триметазидина на различные процессы клеточного метаболизма. Препарат предупреждает развитие внутриклеточного ацидоза, нарушения электролитного гомеостаза кардиомиоцитов [12], обладает антиокислительным действием, уменьшает продукцию свободных радикалов [13,14]. Модифицируя внутриклеточный транспорт Ca^{2+} , триметазидин оказывает защитный эффект на митохондрии кардиомиоцитов в условиях ишемии миокарда [15]. Благодаря воздействию на перекисное окисление липидов (ПОЛ), препарат оказывает протекторный эффект в отношении мембранных фосфолипидов сарколеммы кардиомиоцитов [16], уменьшает

реперфузионное повреждение миокарда [14], степень альтерации и апоптоз кардиомиоцитов при СН [9,14,17]. Триметазидин оказывает также протекторный эффект на состояние мембран эритроцитов и тромбоцитов [18,19]; препарат предупреждает интракоронарную агрегацию тромбоцитов [20,21].

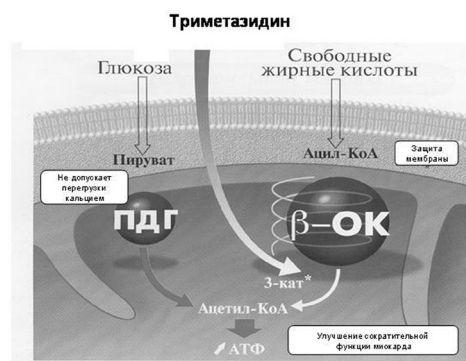
Триметазидин способен ингибировать воспалительные реакции при ИБС [22,23]. В эксперименте на животных показано, что препарат уменьшает аккумуляцию нейтрофилов в зоне некроза миокарда при перевязке коронарных артерий [22]. У больных с острым инфарктом миокарда (ОИМ) уровень С-реактивного белка (СРБ) во время тромболитической терапии (ТЛТ) стрептокиназой был достоверно ниже при внутривенном введении триметазида в сравнении с группой контроля [23].

Корригирующее влияние триметазида на продукцию свободных радикалов, повышенный уровень внутриклеточного Ca^{2+} , воспалительные реакции (комплекс нарушений, возникающих при ишемии-реперфузии миокарда [24]) явилось основанием для исследований эффективности препарата при клинических состояниях, сопровождающихся реперфузионным повреждением миокарда: СС, ОИМ, реваскуляризации миокарда, при миокардиальной дисфункции ишемического генеза.

Клиническая эффективность триметазида у больных с различными формами ИБС

Для лечения больных СС используется 2 формы триметазида: короткого действия — таблетки по 20 мг назначаются 3 раза в день, и пролонгированного действия, Предуктал® МВ — таблетки по 35 мг для приема 2 раза в день. Показано, что обе формы препарата обладают антиишемическим эффектом. Клиническая эффективность триметазида у больных СС оценивалась в различных исследованиях [25-31]. В этих двойных слепых, рандомизированных исследованиях было продемонстрировано, что триметазидин обладает антиишемической эффективностью в виде монотерапии как по отношению к плацебо, так и в сравнении с такими традиционными антиангинальными средствами, как пропранолол и нифедипин. Препарат уменьшает частоту приступов стенокардии и потребность в приеме нитроглицерина, повышает, по данным нагрузочных проб, толерантность к физическим нагрузкам (ТФН).

В Европейском, многоцентровом исследовании TEMS (Trimetazidine European Multicenter Study) [32] проведено сравнение эффективности триметазида и пропранолола (последний использовали в дозе 40 мг 3 раза в день) у 149 больных СС с документированным при коронароангиографии (КАГ) значимым стенозом коронарных артерий (КА). Исходное количество приступов стенокардии в неделю у больных составляло от 5 до 20 и более. Группы были сопоставимы по клиническим признакам. Оценку проводили на основании клинических



Примечание: 3-кат* — 3-кетоацил-КоА-тиолаза; ПДГ — пируватдегидрогеназа; β-ОК — β-окисление СЖК.

Рис. 1 Механизм действия триметазида.

данных, показателей нагрузочных тестов и суточного мониторирования электрокардиограммы (СМ ЭКГ). Продемонстрирован равнозначный эффект препаратов в отношении урежения числа приступов стенокардии, повышения ТФН и уменьшения количества эпизодов ишемии при СМ ЭКГ. Выявлено более благоприятное влияние триметазида на суточный профиль ишемии миокарда, чем пропранолола. Таким образом, в исследовании TEMS зафиксирован равнозначный антиишемический эффект триметазида и пропранолола.

У пациентов со СС и недостаточным антиишемическим влиянием монотерапии β-адреноблокаторами или антагонистами кальция установлен аддитивный эффект при комбинации триметазида с дилтиаземом [29,30], либо метопрололом [31]. Обнаружен высокий клинический эффект триметазида у больных СС и сопутствующим сахарным диабетом [33]. Согласно результатам выполненных исследований, триметазидин не влияет на параметры гемодинамики, но, ингибируя метаболизм ЖК и стимулируя окисление глюкозы, вероятно, способствует продукции большего количества молекул АТФ в расчете на одну потребляемую молекулу кислорода, что улучшает баланс между потребностью миокарда в кислороде и его снабжением. Этот механизм, вероятно, имеет важное значение в антиишемическом действии триметазида.

В России эффективность триметазида у больных СС анализировалась в многоцентровых, контролируемых исследованиях ТАСТ (Effect of Trimetazidine in patients with stable effort Angina in Combination with existing Therapy) [34] и ТРИУМФ (ТРИметазидин МВ в лечении больных стабильной стенокардией: Уникальная Метаболическая Эффективность) [35].

В исследование ТАСТ были включены 177 больных СС II-III функциональных классов (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов с недостаточным антиангинальным действием монотерапии пролонгированными нитратами или β-адреноблокаторами. Длительность лечения составляла 3 месяца. Установлено, что назначение

триметазидина дополнительно к традиционным антиангинальным средствам достоверно уменьшает число приступов стенокардии в неделю, потребность в нитратах короткого действия, улучшает ФК стенокардии и ТФН по данным проб с дозированной ФН: продолжительность ФН — время до возникновения депрессии сегмента ST на ЭКГ на 1 мм, время до появления приступа стенокардии.

Аналогичные данные получены в исследовании ТРИУМФ, в котором участвовали 906 больных ИБС, при 8-недельной терапии триметазидином, Предуктал® МВ, назначенным дополнительно к традиционным антиангинальным средствам — β -адреноблокаторам, пролонгированным нитратам, антагонистам кальция. Более чем в 3 раза уменьшилось количество приступов стенокардии в неделю, более чем в 3 раза сократилось потребление короткодействующих нитратов. Отмечена хорошая переносимость препарата, частота побочных явлений составила 1,4%.

Схожие результаты представлены в польском исследовании триметазидина TRIMPOL-II (Trimetazidin in Poland) [31], в которое включены 426 больных СС с положительными результатами нагрузочных проб на фоне приема метопролола. Через 3 месяца терапии триметазидином зарегистрированы уменьшение выраженности клинической симптоматики заболевания и улучшение ТФН.

С целью оценки клинической эффективности и переносимости триметазидина был выполнен мета-анализ исследований, опубликованных с 1985 по 2001 гг [36]. В мета-анализ включали только двойные слепые, рандомизированные, контролируемые исследования триметазидина у больных СС, используемая доза составляла 60 мг/сут при не менее 2-недельной длительности лечения. Во всех исследованиях оценивалась не только клиническая эффективность препарата, но и результаты проб с дозированной ФН. В мета-анализ включены 12 исследований, общее количество пациентов в которых составило 347. Оценивалось влияние триметазидина, применяемого как в виде монотерапии, так и в комбинации с пропранололом, дилтиаземом, нифедипином или метопрололом. Результаты мета-анализа показали, что триметазидин достоверно уменьшает количество приступов стенокардии в неделю, потребность в приеме нитроглицерина как при монотерапии, так и в сочетании с другими антиангинальными средствами. По данным повторных нагрузочных проб, препарат повышает ТФН, уменьшает степень снижения сегмента ST и увеличивает время до наступления депрессии сегмента ST на ЭКГ на 1 мм. Эффект препарата, обнаруженный через 2 недели, сохраняется к 3 и 6 месяцам лечения. Согласно результатам мета-анализа, триметазидин является эффективным антиишемическим средством при монотерапии и в сочетании с другими антиангинальными препаратами. Триметазидин не

влияет на гемодинамику и хорошо переносится; препарат может быть использован в виде монотерапии для лечения больных СС либо в сочетании с другими антиишемическими средствами с целью повышения результативности вмешательства.

В представленных исследованиях изучалась клиническая эффективность триметазидина, назначенного либо в виде монотерапии, либо в сочетании с препаратами гемодинамического действия (пролонгированные нитраты, β -адреноблокаторы, антагонисты кальция) у больных СС. С учетом результатов предшествующих работ о недостаточной эффективности комбинации традиционных антиангинальных средств, представлялось интересным сопоставить антиишемический эффект комбинаций средств только с гемодинамическим и с различным (гемодинамическим и метаболическим) механизмом действия. С этой целью проанализировано влияние двух различных комбинаций препаратов: оба препарата с гемодинамическим действием (изосорбида динитрат и пропранолол); препараты с различным — гемодинамическим и метаболическим механизмом действия (триметазидин и пропранолол) [11]. Это было рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование, в которое включены 53 больных СС с недостаточным эффектом от предшествующей монотерапии пропранололом. Показана более высокая эффективность комбинации препаратов с различным механизмом действия — триметазидина и пропранолола; у пациентов этой группы количество приступов стенокардии в неделю было достоверно меньше, а результаты проб с дозированной ФН — лучше. При велоэргометрических пробах зарегистрирована более высокая ТФН — увеличение времени до возникновения приступа стенокардии и/или до снижения сегмента ST на ЭКГ на 1 мм. Положительный эффект препарата сохранялся к 30 и 60 днями лечения. Установленный факт большей эффективности комбинации триметазидина с антиангинальным препаратом гемодинамического действия, чем сочетания двух традиционных средств является чрезвычайно важным, т.к. открывает новые возможности для повышения результативности комбинированной терапии, которая до настоящего времени была ограниченной. Полученные результаты являются серьезными аргументами в пользу пересмотра концепции медикаментозной терапии больных СС [37].

Результаты представленных исследований свидетельствуют об антиишемическом действии и хорошей переносимости триметазидина у больных СС. В Европе [38] и США [39] препарат включен в рекомендации по лечению СС, из которых следует, что триметазидин рекомендован для комбинированной терапии с традиционными антиишемическими средствами с целью потенцирования антиангинального эффекта. Однако следует отметить, что при определенных клинических ситуациях препарат может быть средством выбора: при низком уровне артери-

ального давления (АД) и брадикардии, нарушениях атриовентрикулярной (АВ) проводимости, при противопоказаниях и непереносимости основных антиангинальных средств, синдроме слабости синусового узла, ишемически обусловленной СН [34].

Результаты клинических исследований, свидетельствовавшие об антиишемическом действии триметазидина у больных СС, а также данные экспериментальных работ о способности препарата предупреждать постишемическое реперфузионное повреждение миокарда, послужили основанием для исследования клинического действия триметазидина при ОИМ. С этой целью было предпринято крупномасштабное, многоцентровое, двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование EMIP-FR (The European Myocardial Infarction Project — Free Radicals) [40]. В исследовании участвовали 15 европейских стран, в т.ч. Россия. Были включены 19 725 больных ОИМ. Длительность наблюдения — от 35 дней до 39 месяцев, в среднем 12 месяцев. В работе тестировалась гипотеза, согласно которой успешная ТЛТ сопровождается реперфузионным повреждением миокарда вследствие избыточного накопления свободных радикалов в зоне ишемизированных участков сердца. Триметазидин, согласно экспериментальным данным, способен уменьшать продукцию свободных радикалов и тем самым предупреждать дополнительное повреждение миокарда в период реперфузии. В ранее проведенных экспериментальных исследованиях на кроликах наблюдали, что внутривенное введение триметазидина за три часа до перевязки КА уменьшает величину зоны некроза на 42%.

Основной целью EMIP-FR была оценка влияния триметазидина на смертность у больных ОИМ. Первичной конечной точкой (ПКТ) служила 35-дневная смертность. Вторичные конечные точки (ВКТ) включали госпитальную смертность, смертность за весь период наблюдения, а комбинированная конечная точка (ККТ) — тяжелую СН, фибрилляцию желудочков, асистолию, электромеханическую диссоциацию и сердечно-сосудистую смерть. Согласно протоколу, в исследовании участвовали больные, госпитализированные в первые 24 часа от начала ИМ. В одной группе больных триметазидин вводили внутривенно болюсом в дозе 40 мг до, во время или в течение 15 минут после начала ТЛТ с последующей инфузией по 60 мг/сут на протяжении 48 часов. Во второй группе ТЛТ не проводили, лечение состояло только из 48-часовой инфузии триметазидина в дозе 60 мг/сут. Контрольная группа больных получала плацебо. ТЛТ, в 70% случаев стрептокиназой, выполнена у 56% больных.

При анализе результатов EMIP-FR не выявлено преимуществ триметазидина по сравнению с плацебо в отношении влияния как на 35-дневную и госпитальную смертность, так и смертность за весь период наблюдения. А среди больных, получавших

ТЛТ, в группе триметазидина даже наблюдалась тенденция к более высокой смертности.

Следовательно, тестируемая в EMIP-FR гипотеза не получила подтверждения. Однако в подгруппах больных без ТЛТ установлено некоторое положительное действие триметазидина. События, составляющие ККТ, наблюдались достоверно реже. А в подгруппе больных без ТЛТ, выполнивших все требования протокола (отброшены результаты 2544 больных), 35-дневная смертность была достоверно ниже при лечении триметазидином в сравнении с плацебо. Несмотря на отрицательный результат основной цели исследования, получены доказательства антиишемического действия триметазидина: достоверное снижение частоты затяжных ангинозных приступов и рецидивов ИМ у больных, получавших ТЛТ. В группе пациентов без ТЛТ лечение триметазидином ассоциировалось со снижением частоты тяжелой СН и фибрилляции желудочков.

Таким образом, тестируемая гипотеза в EMIP-FR о способности триметазидина предупреждать реперфузионное повреждение сердца и тем самым снижать смертность больных ОИМ не получила подтверждения. При анализе обсуждается целый ряд причин, которые могли привести к отрицательным результатам цели исследования, среди них: короткий курс терапии триметазидином, недостаточная доза, недостаточный период времени от момента введения триметазидина до начала ТЛТ, вследствие чего препарат попадает в зону повреждения слишком поздно, затруднения в доставке препарата в зону ИМ при его внутривенном введении. В качестве наиболее важных причин отрицательного результата цели EMIP-FR обсуждаются следующие: недостаточная эффективность триметазидина, неправомерность тестируемой гипотезы, неправильно выбранные конечные точки. В подтверждение сказанному приводятся данные о том, что реперфузионное повреждение миокарда при ТЛТ может быть связано не только с действием свободных радикалов, но также с воспалительными и иммунными факторами, нарушениями транспорта Ca^{2+} и другими механизмами, на которые триметазидин не оказывает влияния. По мнению ряда исследователей, было бы более правильным, если бы целью EMIP-FR стала оценка влияния триметазидина на состояние функции левого желудочка (ЛЖ), а не на смертность. Высказано пожелание о целесообразности дальнейшего изучения действия этого препарата у больных СС с целью оценки возможности предупреждения развития ИМ и влияния на его течение при предшествующем лечении триметазидином.

Следует отметить, что в исследовании EMIP-FR в некоторых подгруппах больных получен положительный результат лечения триметазидином. Препарат подтвердил свои антиангинальные свойства и положительное влияние на функцию ЛЖ.

Изучение влияния триметазидина на функцию ЛЖ, вентрикулярные аритмии у больных ОИМ проведено в двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании [41]. Триметазидин назначали больным передним ОИМ в дозе 40 мг за 15 мин до ТЛТ, а затем в дозе 20 мг 3 раза в день на протяжении 6 месяцев. Обнаружено, что пиковые значения креатинкиназы, время до нормализации уровня креатинкиназы и число серьезных вентрикулярных аритмий были достоверно меньше при лечении триметазидином в сравнении с группой контроля. У пациентов группы триметазидина конечно-систолический объем ЛЖ к окончанию 3 месяца терапии был значительно меньше. Результаты исследования позволяли предположить, что триметазидин уменьшает реперфузионное повреждение и/или зону ИМ, возможно, оказывает положительное влияние на постинфарктное ремоделирование ЛЖ.

Уменьшение числа реперфузионных аритмий после эффективной ТЛТ, а также серьезных вентрикулярных аритмий среди больных ОИМ, лечившихся триметазидином, зарегистрировано также в рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании [42].

Выявлено положительное влияние триметазидина на электрофизиологические показатели сердца у больных ОИМ. Лечение триметазидином больных Q-ИМ ассоциировалось с улучшением показателей вариабельности ритма сердца: зарегистрировано изменение отношения низких частот к высоким, но одновременно отсутствовало влияние препарата на поздние желудочковые потенциалы [43]. Противоположные данные — значительное уменьшение поздних желудочковых потенциалов, при лечении триметазидином у больных ОИМ получены в двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании [44]; зарегистрировано достоверное уменьшение дисперсии интервала QT на ЭКГ при ОИМ [45]. Механизм и клиническое значение этого феномена пока мало изучены; будущие исследования смогут ответить на данные вопросы.

Таким образом, согласно современным рекомендациям, триметазидин может быть использован в составе комбинированной антиангинальной терапии для лечения больных СС. Эффективность препарата у отдельных групп больных ОИМ и его влияние на прогноз ИБС требуют дальнейшего основательного исследования.

Влияние триметазидина на ассоциированные с ишемией формы сердечной недостаточности

Важное свойство триметазидина — положительное влияние на контрактильную способность миокарда. В эксперименте на изолированных сердцах крыс показано, что препарат предупреждает ишемически обусловленную контрактуру кардиомиоцитов и улучшает восстановление сократительной способности миокарда в реперфузионном периоде [46].

Получены доказательства клинической эффективности триметазидина при хронической СН у больных ИБС [47]. ФК стенокардии и клинические симптомы СН к концу 6 месяца лечения были значительно менее выражены у пациентов, получавших в составе комбинированной терапии триметазидин, в сравнении с группой контроля. Терапия триметазидином ассоциировалась с более высокими показателями сократительной способности миокарда и меньшей потребностью в симптоматических средствах. Положительное влияние триметазидина на функцию ЛЖ у больных ИБС с СН показано в рандомизированных, плацебо-контролируемых исследованиях [48,49]. Улучшение сократительной способности миокарда при лечении триметазидином может быть связано с антиишемическим эффектом препарата. К настоящему времени получены доказательства того, что триметазидин оказывает положительное влияние практически на все ассоциированные с ишемией формы миокардиальной дисфункции.

Согласно классификации [50], существуют 5 ассоциированных с ишемией механизмов миокардиальной дисфункции: острая преходящая ишемия миокарда, оглушение, гибернация миокарда и ишемическое прекодиционирование. Важно, что кроме СН, обусловленной рубцовым поражением сердца после ИМ, остальные формы миокардиальной дисфункции отчасти обратимы, и их выраженность соотносится со степенью ишемии миокарда. Биохимические механизмы, вызывающие миокардиальное оглушение и гибернацию, к настоящему времени мало известны. Предполагают, что в развитии этих состояний важную роль играют дефицит энергии АТФ и креатинфосфата в кардиомиоцитах, гиперпродукция свободных радикалов кислорода и перегрузка кардиомиоцитов Ca^{2+} . Как было указано выше, триметазидин способен оказывать корригирующее влияние на данные нарушения внутриклеточных процессов метаболизма, с чем, по-видимому, и связана его клиническая результативность у больных с СН, обусловленной оглушением и гибернацией миокарда.

Продemonстрировано, что под влиянием триметазидина у больных ИБС улучшается сегментарная сократимость миокарда за счет восстановления функции жизнеспособных асинергичных сегментов, возрастает глобальная систолическая функция, уменьшается конечно-систолический и конечно-диастолический объемы ЛЖ; улучшение сократительной способности миокарда при лечении триметазидином связано с восстановлением функции гибернирующего миокарда [51,52].

Не менее важное свойство триметазидина — влияние на феномен прекодиционирования (адаптацию миокарда к ишемии). Одно из проявлений прекодиционирования — более быстрое восстановление сократительной способности миокарда,

чем в контроле. В феномен прекодиционирования вовлечены многие сигнальные системы клетки: протеинкиназа С, протеинкиназа А, фосфолипаза С, внутриклеточный Ca^{2+} и др., среди которых наиболее важное значение имеет состояние АТФ-чувствительных калиевых каналов сарколеммы и митохондрий. Биохимический механизм прекодиционирования основан на том, что вызываемый ишемией дефицит внутриклеточной энергии АТФ способствует открытию этих каналов, уменьшению выхода из клетки K^+ и предупреждению повреждения кардиомиоцитов. Прекодиционирование индуцируют некоторые проишемические агенты: ангиотензин II, эндотелин, норадреналин. В то же время, некоторые антиангинальные препараты — нитроглицерин, β -адреноблокаторы (пропранолол) ингибируют этот феномен. Выгодно отличается в этом плане триметазидин. Помимо того, что препарат обладает антиишемическим действием, он открывает АТФ-зависимые калиевые каналы, способствуя эффекту прекодиционирования [53]. В эксперименте на собаках и изолированных сердцах крыс получены доказательства положительного влияния метаболических кардиопротекторных средств, в т.ч. триметазидина, на феномен прекодиционирования [54].

Таким образом, к настоящему времени установлено, что триметазидин улучшает сократительную способность миокарда, уменьшает клинические проявления СН у больных ИБС, воздействуя практически на все ассоциированные с ишемией формы миокардиальной дисфункции. Будущие экспериментальные и клинические исследования, возможно, смогут ответить на вопрос, при какой из форм миокардиальной дисфункции препарат наиболее эффективен.

Триметазидин при реваскуляризации миокарда у больных ИБС

Реваскуляризация миокарда сопровождается феноменом ишемии — реперфузии. Реперфузионное повреждение миокарда явилось основанием для назначения триметазидина при чрескожных интракоронарных вмешательствах (ЧКВ) и аортокоронарном шунтировании (АКШ). Доказательства кардиопротективной эффективности триметазидина при реваскуляризации миокарда получены во многих исследованиях [55–59]. Все эти исследования были рандомизированными, плацебо-контролируемыми. Триметазидин назначали до реваскуляризации в дозе 60 мг/сут. в таблетках либо вводили внутривенно болюсом в дозе от 6 до 40 мг. В исследованиях при ЧКВ показано, что степень подъема сегмента ST, значения максимальной амплитуды зубца Т и время до возврата сегмента ST на ЭКГ к исходному уровню были достоверно меньше у пациентов, получавших триметазидин [56,57]. Полученные результаты отражают антиишемический кардиопротективный эффект триметазидина. Несколько

другой подход для оценки кардиопротективного действия триметазидина при АКШ использован в исследовании [58]; в кровотоке измерялся уровень тропонина Т — высокочувствительного маркера повреждения миокардиальных клеток. Обнаружено, что через 5 минут, 12 и 24 часа после вмешательства содержание тропонина Т было достоверно ниже в группе триметазидина. Полученные данные также являются отражением высокой кардиопротективной эффективности препарата. При измерении концентрации малонового диальдегида в крови коронарного синуса через 20 мин после наступления реперфузии при АКШ выявлено, что у пациентов, получавших триметазидин в течение 3 недель перед АКШ, уровень малонового диальдегида был существенно ниже, чем в группе сравнения [59]. После ЧКВ и АКШ показатели контрактильной способности ЛЖ при лечении триметазидином были лучше, чем в группе сравнения [59,60]. Иные данные получены в исследованиях LIST (Limitation of Infarct Size by Trimetazidine) при ЧКВ [56] и при АКШ [61]; отсутствовали различия в показателях активности процессов ПОЛ и сократительной способности ЛЖ между группой триметазидина и сравнения. Тем не менее, согласно результатам большинства исследований, триметазидин способен предупреждать реперфузионное повреждение сердца при реваскуляризации миокарда.

Заключение

Метаболическая кардиопротекция — важное направление современной кардиологии. Среди препаратов с внутриклеточным метаболическим действием для лечения больных ИБС наиболее часто используется триметазидин. Препарат влияет на энергообеспечение сердца: ингибирует фермент окисления СЖК — 3-кетоацилкоэнзимА-тиолазу, стимулирует окисление глюкозы и предупреждает внутриклеточный дефицит энергии АТФ. В многочисленных, рандомизированных, контролируемых исследованиях показано, что триметазидин оказывает антиишемический эффект как при монотерапии, так и в комбинации с традиционными антиангинальными средствами: β -адреноблокаторами, пролонгированными нитратами, антагонистами кальция. Препарат рекомендован для лечения больных СС в комбинации с другими антиангинальными средствами, а также для лечения пациентов с ишемической дисфункцией ЛЖ. В отличие от других антиангинальных средств — нитратов, β -адреноблокаторов, подавляющих защитное действие прекодиционирования, триметазидин не только не угнетает, но и способствует кардиопротективному эффекту этого феномена. Целесообразность применения триметазидина при реваскуляризации миокарда у больных ИБС, а также при ОИМ требует дальнейшего изучения.

Литература

- Bing RJ, Siegel A, Ungar I, et al. Metabolism of the human heart. *Am J Med* 1954; 16: 504-15.
- Opie LH. The glucose hypothesis: Relation to acute myocardial ischemia. *J Mol Cell Cardiol* 1970; 1: 107-14.
- Cave AC, Ingwall JS, Friedrich J, et al. ATP synthesis during low-flow ischemia. Influence of increased glycolytic substrate. *Circulation* 2000; 101: 2090-6.
- Sodi-Pallares D, Testelli M, Fishelder F. Effects of an intravenous infusion of a potassium-insulin-glucose solution on the electrocardiographic signs of myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1962; 9: 166-81.
- Wolff AA, Rotmensch HH, Stanley W.C., Ferrari R. Metabolic approaches to the treatment of ischemic heart disease: the clinicians perspective. *Heart Fail Rev* 2002; 7(2): 187-203.
- Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Ишемия миокарда: от понимания механизмов к адекватному лечению. *Кардиология* 2000; 9: 106-18.
- Lopaschuk GD, Belke DD, Gamble J, et al. Regulation of fatty acid oxidation in the mammalian heart in health and disease. *Biochim Biophys Acta* 1994; 1213: 263-76.
- Stanley WC. Partial fatty acid oxidation inhibitors for stable angina. *Expert Opin Investig Drugs* 2002; 11(5): 615-29.
- Opie L. The mechanism of myocytes death in ischemia. *Eur Heart J* 1993; 14(Suppl G): 31-3.
- Kantor P, Lucien A, Kozak R, Lopaschuk G. 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(5): 580-8.
- Michaeledes AP, Spiropoulos K, Dimopoulou K, et al. Antianginal efficacy of the combination of trimetazidine – propranolol compared with isosorbide dinitrate – propranolol in patient with stable angina. *Clin Drug Invest* 1997; 13: 8-14.
- El Banani H, Bernard M, Baetz D, et al. Changes in intracellular sodium and pH during ischaemia-reperfusion are attenuated by trimetazidine. Comparison between low-and zero-flow ischaemia. *Cardiovasc Res* 2000; 47(4): 688-96.
- Maupoil V, Bochette L, Tabard A, et al. Direct measurement of free radical generation in isolated rat heart by electron paramagnetic resonance spectroscopy; effect of trimetazidine. *Adv Exp Med Biol* 1990; 264: 373-6.
- Fantini E, Demaison L, Sentex E, et al. Some biochemical aspects of the protective effect of trimetazidine on rat cardiomyocytes during hypoxia and reoxygenation. *J Mol Cell Cardiol* 1994; 26: 949-58.
- Guarnieri C, Finelli C, Zini M, Muscari C. Effects of trimetazidine on the calcium transport and oxidative phosphorylation of isolated rat heart mitochondria. *Basic Res Cardiol* 1997; 92(2): 90-5.
- Ruiz-Meana M, Garcia-Dorado D, Julia M, et al. Pre-treatment with trimetazidine increases sarcolemmal mechanical resistance in reoxygenated myocytes. *Cardiovasc Res* 1996; 32(3): 587-92.
- Demaison L, Fantini E, Sentex E, et al. Trimetazidine: in vitro influence on heart mitochondrial function. *Am J Cardiol* 1995; 76: 31b-7.
- Maridonneau-Parini I, Harpey C. Effects of trimetazidine on membrane damage induced by oxygen free radicals in human red cells. *Br J Clin Pharmacol* 1985; 20: 148-51.
- Devynck MA, Le Quan Sang KH, Joulin Y, Mazeaud M. Inhibitory effect of trimetazidine on thrombin-induced aggregation and calcium entry into human platelets. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994; 23(3): 401-7.
- Belcher PR, Drake-Holland AJ, Hynd JW, Noble MI. Effects of trimetazidine on in vivo coronary arterial platelet thrombosis. *Cardiovasc Drugs Ther* 1993; 7(1): 149-57.
- Willoughby SR, Chirkov YY, Kennedy JA, et al. Inhibition of long-chain fatty acid metabolism does not affect platelet aggregation responses. *Eur J Pharmacol* 1998; 356(2-3): 207-13.
- Williams FM, Tanda K, Kus M, Williams TJ. Trimetazidine inhibits neutrophil accumulation after myocardial ischaemia and reperfusion in rabbits. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 22(6): 828-33.
- Pudil R, Pidman V, Krejssek J. The effect of trimetazidine on C reactive protein, cytokines and adhesion molecules in the course of acute myocardial infarction. *Acta Medica (Hradec Kralove)* 2001; 44(4): 135-40.
- Marzilli M. Cardioprotective effects of trimetazidine. *Curr Med Res Opin* 2003; 19(7): 661-72.
- Sellier P. The effects of trimetazidine on ergometric parameters in exercise - induced angina: controlled multicenter double blind versus placebo study. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1986; 79: 1331-6.
- Passeron J. Effectiveness of trimetazidine in stable effort angina due to chronic coronary insufficiency: a double-blind versus placebo study. *Presse Med* 1986; 15: 1775-8.
- Gallet M. Clinical effectiveness of trimetazidine in stable effort angina: a double blind versus placebo controlled study. *Presse Med* 1986; 15: 1779-82.
- Dalla Volta S, Maraglino G, Della Valentina P, et al. Comparison of trimetazidine with nifedipene in effort angina: a double-blind, crossover study. *Cardiovasc Drugs Ther* 1990; 4: 853-9.
- Levy S, Group of South of France Investigators. Combination therapy of trimetazidine with diltiazem in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1995; 76: 12-6.
- Manchanda SC, Krishnaswani S. Combination treatment with trimetazidine and diltiazem in stable angina pectoris. *Heart* 1997; 78: 353-7.
- Szwed H, Sadowski Z, Elikowski W, et al. Trimpol II: combination treatment of stable effort angina using trimetazidine and metoprolol: results of a randomised, double blind, multicentre study. *Eur Heart J* 2001; 22(2): 2267-74.
- Detry J, Sellier P. Trimetazidine: a new concept in the treatment of angina comparison with propranolol in patients with stable angina. *Br J Clin Pharmacol* 1994; 37: 279-88.
- Marzilli M. Management of ischemic heart disease in diabetic patients - is there a role for cardiac metabolic agents? *Curr Med Res Opin* 2001; 17(3): 153-8.
- Жарова Е.А., Лепяхин В.К., Фитилев С.Б. и др. Триметазидин в комбинированной терапии стенокардии напряжения. *Сердце* 2002; 1(4): 204-7.
- Маколкин В.И., Осадчий К.К. Эффективность и переносимость триметазидина при лечении стабильной стенокардии напряжения в течение 8 недель (русское исследование ТРИУМФ). *Кардиология* 2003; 6: 18-22.
- Marzilli M, Klein WW. Efficacy and tolerability of trimetazidine in stable angina: a meta-analysis of randomized, double-blind, controlled trials. *Coron art dis* 2003; 14(2): 171-9.
- Jackson G. Комбинированное применение антиангинальных препаратов с «гемодинамическим» механизмом действия при лечении ишемической болезни сердца. Матер межд симпозиум по проблемам сердечного метаболизма. 28 апреля 2000.
- Management of stable angina pectoris. Recommendation of the Task force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 1997; 18: 394-413.
- Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, et al. ACC/AHA 2002 guidelines update for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to update the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Chronic Stable Angina). 2002. Available at www.

- acc.org/clinical/guidelines/stable/stable.pdf.
40. The EMIP-FR Group. European Myocardial Infarction Project-Free Radicals. Effect of 48-h intravenous trimetazidine on short- and long-term outcomes of patients with acute myocardial infarction, with and without thrombolytic therapy; double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Eur Heart J* 2000; 21(18): 1537-46.
41. Di Pasquale P, Lo Verso P, Bucca V, et al. Effects of trimetazidine administration before thrombolysis in patients with anterior myocardial infarction: short-term and long-term results. *Cardiovasc Drugs Ther* 1999; 13(5): 423-8.
42. Papadopoulos CL, Kanonidis IE, Kotridis PS, et al. The effect of trimetazidine on reperfusion arrhythmias in acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 1996; 26; 55(2): 137-42.
43. Ulgen MS, Akdemir O, Toprak N. The effects of trimetazidine on heart rate variability and signal-averaged electrocardiography in early period of acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2001; 77(2-3): 255-62.
44. Ozdemir R, Tuncer C, Aladag M, et al. Effect of trimetazidine on late potentials after acute myocardial infarction. *Cardiovasc Drugs Ther* 1999; 13(2): 145-9.
45. Kountouris E, Pappa E, Pappas K, et al. Metabolic management of coronary heart disease: adjunctive treatment with trimetazidine decreases QT dispersion in patients with a first acute myocardial infarction. *Cardiovasc Drugs Ther* 2001; 15(4): 315-21.
46. Boucher FR, Hearse DJ, Opie LH. Effects of trimetazidine on ischemic contracture in isolated perfused rat hearts. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994; 24(1): 45-9.
47. Brottier L, Barat JL, Combe C, et al. Therapeutic value of a cardioprotective agent in patients with severe ischemic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1990; 11: 207-12.
48. Lu C, Dabrowski P, Fragasso G, Chierchia SL. Effects of trimetazidine on ischemic left ventricular dysfunction in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1998; 82(7): 898-901.
49. Belardinelli R, Purcaro A. Effects of trimetazidine on the contractile response of chronically dysfunctional myocardium to low-dose dobutamine in ischaemic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2001; 22(23): 2164-70.
50. Fox KF, Cowil MR, Wood DA, et al. New perspectives on heart failure due to myocardial ischaemia. *Eur Heart J* 1999; 20: 256-62.
51. Бузиашвили Ю.И., Маколкин В.И., Осадчий К.К. и др. Влияние триметазида на обратимую функцию миокарда при ИБС. *Кардиология* 1999; 6: 33-8.
52. Маколкин В.И. Оценка региональной дисфункции миокарда и возможности коррекции с помощью предуктала. Материалы IV Российского национального конгресса «Человек и лекарство». Москва 1999; 5-6.
53. Sasaki N, Sato T, Marban E, et al. ATP consumption by uncoupled mitochondria activates sarcolemmal K ATP channels in cardiac myocytes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 280: H1882-8.
54. Minners J, van den Bos EJ, Yellon DM, et al. Dinitrophenol, cyclosporin A, and trimetazidine modulate preconditioning in the isolated rat heart: support for a mitochondrial role in cardioprotection. *Cardiovasc Res* 2000; 47: 68-73.
55. Kober G, Pennaforte S, Buck T, et al. Myocardial cytoprotection during percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Eur Heart J* 1993; 14(Suppl G): 6-11.
56. Steg PG, Grollier G, Gallay P, et al. for 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(2-3): 263-73.
57. Polonski L, Dec I, Wójnar R, Wilczek K. Trimetazidine limits the effects of myocardial ischaemia during percutaneous coronary angioplasty. *Curr Med Res Opin* 2002; 18(7): 389-96.
58. Tunerir 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(6): 2173-6.
59. Fabiani JN, Ponzio O, Emerit I, et al. Cardioprotective effect of trimetazidine during coronary artery graft surgery. *J Cardiovasc Surg* 1992; 33(4): 486-91.
60. Birand A, Kudaiberdieva GZ, Batyraliev TA, et al. A Effects of trimetazidin on heart rate variability and left ventricular systolic performance in patients with coronary artery disease after percutaneous transluminal angioplasty. *Angiology* 1997; 48(5): 413-22.
61. Vedrine JM, Vedrine C, Bompard D, et al. Myocardial protection during coronary artery bypass graft surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled study with trimetazidine. *Anesth Analg* 1996; 82(4): 712-8.

Поступила 22/10-2004