

C.P. McCarthy, K.V. Mullins, медицинский факультет; D.M. Kerins, факультет фармакологии и терапии Университетского колледжа г. Корк, Ирландия

# Роль приметазида\* в лечении сердечно-сосудистых заболеваний: больше чем антиангинальный эффект

**В настоящее время становится очевидным, что оптимальной стратегией лечения пациентов с ИБС и сопутствующими состояниями является не замена гемодинамического подхода на метаболический, а взаимодополняющее их сочетание.**

Фармакологические особенности оригинального приметазида\* и доказательства эффективности данного препарата при сердечно-сосудистых заболеваниях делают его незаменимым участником этой стратегии. Данную позицию занимают и зарубежные эксперты.

Появление в свет статьи С.Р. McCarthy и соавт. в новом Европейском кардиологическом журнале сердечно-сосудистой фармакологии свидетельствует о постоянном растущем интересе к приметазиду. Авторы демонстрируют доказанные преимущества назначения препарата не только в качестве антиангинального цитопротекторного средства в дополнение к традиционным методам лечения, но и для устранения других патологических состояний, что обусловлено механизмом действия препарата и основано на солидной доказательной базе, накопленной за годы его применения.

Наиболее признанной и изученной является роль приметазида\* как антиангинального препарата. Традиционные антиишемические агенты, такие как β-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов и нитраты, сохраняют важное значение в клинической практике благодаря способности облегчать симптомы у пациентов со стабильной ИБС. Но, к сожалению, эти препараты не лишены побочных эффектов: они в различной степени влияют на сердечный ритм и артериальное давление. Благодаря уникальному механизму действия приметазид практически не оказывает влияния на гемодинамику, поэтому может быть идеальным препаратом для пациентов, чувствительных к колебаниям гемодинамических параметров. В серии клинических исследований изучена эффективность приметазида как в режиме монотерапии, так и в качестве компонента комбинированной терапии стенокардии.

## Монотерапия приметазидом\*

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании Passerо и соавт. с участием 109 пациентов приметазид достоверно сокращал частоту приступов стенокардии с 8,1±0,3 до 2,9±0,5 в неделю. Кроме того, у участников исследования более чем наполовину уменьшилась потребность в приеме нитратов: с 9,1±0,6 до 3,1±0,5 таблетки в неделю.

В сравнительных исследованиях приметазид продемонстрировал результаты, эквивалентные традиционным антиангинальным препаратам. В рамках многоцентрового двойного слепого исследования Коулан и соавт. сравнивались эффекты приметазида и дилтиазема в отношении физической выносливости у 116 пациентов со стабильной стенокардией. Больных рандомизировали к приему приметазида (20 мг 3 раза в сутки) или дилтиазема (60 мг 3 раза в сутки) в течение 4 нед после двухнедельного отмывочного периода с плацебо. Оба препарата обеспечивали схожее и статистически достоверное сокращение частоты атак загрудинной боли и потребления нитратов, а также сокращали длительность приступов и эпизодов максимальной депрессии сегмента ST во время тредмил-тестов. Вместе с тем дилтиазем вызывал некоторое удлинение интервала PR и комплекса QRS (p=0,039) по данным

амбулаторного мониторинга ЭКГ, а на фоне приема приметазида этого не наблюдалось.

В другом многоцентровом исследовании (двойном слепом в параллельных группах) с участием 149 больных стабильной стенокардией приметазид в дозе 20 мг 3 раза в сутки по сравнению с пропранололом в дозе 40 мг 3 раза в сутки проявлял схожую антиангинальную эффективность, которая выражалась в уменьшении количества приступов за неделю, увеличении длительности

выполнения нагрузки и времени до появления депрессии сегмента ST на 1 мм.

## В комплексе с β-блокаторами

В рандомизированное многоцентровое плацебо-контролируемое исследование TACT (Trimetazidine in Angina Combination Therapy) включили 177 пациентов со стабильной стенокардией, чтобы оценить эффективность и переносимость приметазида в комбинации с гемодинамическими препаратами — β-блокаторами или нитратами длительного действия.

Пациенты дополнительно принимали приметазид в дозе 20 мг 3 раза в сутки или плацебо в течение 12 нед. За это время длительность выполнения нагрузочного теста увеличилась на 89 с в группе приметазида против 23,6 с в группе плацебо (p<0,05). Время до появления депрессии сегмента ST на 1 мм увеличилось на 90 с в группе приметазида против 16,7 с в группе плацебо (p<0,05). Время до начала болевого

Продолжение на стр. 42.

# ПРЕДУКТАЛ® MR

Триметазилин 35 мг  
Таблетки с модифицированным выделением

1 таблетка вранці!  
1 таблетка ввечері!

## Більше енергії – менше симптомів!<sup>4</sup>



1. Passerо L et al. Effectiveness of the combination of trimetazidine and metoprolol in the management of stable coronary artery disease. Eur Heart J. 2012; 33. Вихід статті на основі публікації в журналі ESC, травень 2012 року.  
2. Коулан D et al. Effectiveness of trimetazidine in the management of stable coronary artery disease. Eur Heart J. 2012; 33.  
3. Passerо L et al. Effectiveness of the combination of trimetazidine and metoprolol in the management of stable coronary artery disease. Eur Heart J. 2012; 33.  
4. Коулан D et al. Effectiveness of trimetazidine in the management of stable coronary artery disease. Eur Heart J. 2012; 33.

Інформація для розповсюдження в Україні, присвячена для медичних установ та лікарів, а також для лікарів на конференціях, семінарах та інших заходах.  
Інтернет: [www.health-ua.com](http://www.health-ua.com)  
Додаткова інформація надається запитом за адресою:



**C.P. McCarthy, K.V. Mullins**, медицинский факультет; **D.M. Kerins**, факультет фармакологии и терапии Университетского колледжа г. Корк, Ирландия

## Роль триметазидина\* в лечении сердечно-сосудистых заболеваний: больше чем антиангинальный эффект

Продолжение. Начало на стр. 41.

приступа увеличилось на 100 с в группе триметазидина против 21,3 с в группе плацебо ( $p < 0,005$ ). Среднее количество приступов стенокардии в неделю уменьшилось с  $5,6 \pm 0,6$  до  $2,7 \pm 0,5$  в группе триметазидина и с  $6,8 \pm 0,7$  до  $5,1 \pm 0,7$  в группе плацебо ( $p < 0,05$ ). Среднее потребление нитратов короткого действия в неделю уменьшилось с  $5,2 \pm 0,9$  до  $2,8 \pm 0,8$  в группе триметазидина и с  $5,5 \pm 0,8$  до  $4,1 \pm 0,9$  в группе плацебо.

В двойное слепое плацебо-контролируемое исследование TRIMPOL II (TRIMetazidine in POland) включили 426 пациентов со стабильной стенокардией. Терапия триметазидином (60 мг в сутки) дополнительно к метопрололу (50 мг в сутки) в течение 12 нед достоверно увеличила общую длительность выполнения нагрузки (+20,1 с;  $p = 0,023$ ), время до появления депрессии сегмента ST на 1 мм (+33,4 с;  $p = 0,003$ ), время до появления ангинозной боли (+33,9 с;  $p < 0,001$ ), а также достоверно уменьшила среднее количество приступов стенокардии и потребность в приеме нитратов короткого действия при минимуме побочных эффектов.

В крупнейшем исследовании VASCO (12-недельное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое) изучали антиангинальный эффект и безопасность двух доз триметазидина MR (70 и 140 мг в сутки) у 645 симптомных пациентов с хронической стабильной ИБС, которые получали базисную терапию атенололом. По сравнению с исходными данными, в общей когорте больных терапия триметазидином достоверно увеличила длительность выполнения нагрузки (триметазидин:  $6 \pm 23\%$ ; плацебо:  $0,7 \pm 5\%$ ;  $p = 0,0074$ ), причем обе дозы обеспечивали сопоставимое улучшение (70 мг в сутки:  $5,3 \pm 20\%$ ;  $p = 0,0338$ ; 140 мг в сутки:  $6,8 \pm 20\%$ ;  $p = 0,0044$ ).

### В комплексе с блокаторами кальциевых каналов

В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании длительностью 4 нед, проведенном Manchanda и соавт. с участием 64 больных стабильной стенокардией, терапия триметазидином в комбинации с дилтиаземом по сравнению с плацебо сокращала количество приступов в среднем на 4,8 в неделю ( $p < 0,002$ ), продлевала время до депрессии сегмента ST в среднем на 94,2 с ( $p < 0,05$ ), время до появления боли на 113,1 с ( $p < 0,02$ ), а также увеличивала максимальную выполненную работу при пиковой нагрузке на 1,4 метаболического эквивалента ( $p < 0,05$ ).

Впоследствии эта же группа авторов в исследовании с применением меньшей дозы дилтиазема (90 мг в сутки) получила схожие результаты.

**По сравнению с плацебо терапия триметазидином продлевала среднее время до депрессии сегмента ST на 128 с ( $p < 0,01$ ), улучшала среднюю оценку в тредмил-тесте по Duke на 57,4% ( $p < 0,02$ ), а также сокращала количество приступов стенокардии в среднем на 5,1 в неделю ( $p < 0,01$ ).**

### Триметазидин и реперфузионное повреждение

За последние 30 лет тромболитическая терапия и ЧКВ произвели революцию в лечении ОИМ, предоставив возможность существенно ограничивать размеры инфаркта. Но, будучи несомненно полезным, резкое возобновление кровотока,

как оказалось, вызывает дополнительное и ускоренное повреждение миокарда помимо того, которое обусловлено ишемией. Это явление получило название «реперфузионное повреждение», и доказано, что оно обуславливает около 50% конечного размера инфаркта. Для противодействия данному феномену было предложено несколько медикаментозных средств. После получения убедительных экспериментальных результатов, продемонстрировавших способность триметазидина ограничивать повреждение миокарда на животных моделях ишемии-реперфузии, начались клинические исследования препарата в этом направлении. В одном из таких исследований Bonello и соавт. рандомизировали 582 пациента со стабильной стенокардией, у которых планировалась реваскуляризация, в две группы – для получения нагрузочной дозы 60 мг триметазидина или без дополнительной терапии перед проведением процедуры. Уровни кардиального тропонина I после вмешательства были достоверно ниже в группе триметазидина, и общее количество тропонина, которое выделилось в кровь после ЧКВ, определяемое по площади под кривой концентрации согласно результатам серийных измерений, также было достоверно снижено ( $p = 0,05$ ).

Свойство триметазидина предотвращать повреждение миокарда при ЧКВ впоследствии изучалось у пациентов с ОИМ. В многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании Steg и соавт. отмечено раннее и более полное восстановление сегмента ST у пациентов, которые предварительно получали триметазидин в течение 48 ч. Этот результат подтвердился в другом рандомизированном исследовании. Labgou и соавт. обнаружили, что триметазидин минимизировал реперфузионное поражение миокарда во время ЧКВ, а также улучшал общую и региональную подвижность стенок, оцененную через 1 и 3 мес после реперфузии. Вместе с тем ценность обоих исследований ограничена небольшим количеством пациентов.

Триметазидин может быть полезным и в профилактике реперфузионного повреждения при операциях аортокоронарного шунтирования (АКШ).

**В недавно опубликованном мета-анализе 6 рандомизированных контролируемых исследований Zhang и соавт. показали достоверное снижение послеоперационных концентраций креатинкиназы, креатинкиназы-МВ, тропонина и тропонина I у пациентов, получавших перед операцией триметазидин, по сравнению с контрольной группой.**

В подгрупповых анализах по времени обследования больных ( $\leq 12$  или  $> 12$  ч после АКШ) результаты были сопоставимыми.

### Триметазидин и контраст-индуцированная нефропатия

Риск развития контраст-индуцированной нефропатии (КИН) в результате проведения ангиографии не превышает 2% у пациентов из общей популяции, но может увеличиваться до 50% при наличии тяжелого заболевания почек. Продолжается поиск ренопротективных средств, которые могли бы предотвращать данное осложнение. Триметазидин продемонстрировал обнадеживающие результаты в некоторых исследованиях. В одном из них, проведенном Onbasili и соавт., триметазидин назначали перед ангиографией в дозе 20 мг 3 раза в сутки дополнительно к инфузиям изотонического солевого раствора. Частота развития КИН в группе триметазидина

составила 2,5% (у 1 из 40 пациентов), а в группе контроля – 16,6% (7 из 42), что подтверждает наличие профилактического эффекта ( $p < 0,05$ ). В поддержку эффективности триметазидина свидетельствуют результаты проспективного рандомизированного контролируемого исследования Rahman и соавт. с участием 400 пациентов, у которых перед проведением коронарографии уровень сывороточного креатинина был уже повышенным. Частота развития КИН достоверно уменьшалась при назначении триметазидина дополнительно к инфузиям солевого раствора по сравнению с контрольной группой: 4 и 14% соответственно ( $p < 0,05$ ).

В исследовании Shehata и соавт. оценивалось влияние перипроцедурной терапии триметазидином на частоту развития ЧКВ-индуцированного повреждения миокарда и КИН у пациентов группы высокого риска, имевших сахарный диабет и нарушения функции почек от незначительных до умеренных. При приеме триметазидина в дозе 70 мг в сутки в течение 3 дней до процедуры частота развития КИН составила 12% по сравнению с 28% в контрольной группе ( $p < 0,05$ ). Уровни сердечного тропонина I были достоверно ниже в группе триметазидина по сравнению с контролем через 6 ч после ЧКВ ( $8 \pm 0,3$  против  $16 \pm 0,2$  пг/мл), через 12 ч после ЧКВ ( $13 \pm 0,9$  против  $24 \pm 0,8$  пг/мл) и через 24 ч после вмешательства ( $7 \pm 0,7$  против  $14 \pm 0,3$  пг/мл;  $p < 0,001$ ).

**Результаты этого исследования еще раз подтверждают возможность предотвращения как реперфузионного повреждения миокарда, так и контраст-индуцированных почечных осложнений у пациентов, которым проводятся ЧКВ.**

В метаанализе рандомизированных контролируемых исследований Nadkarni и соавт. изучали, может ли триметазидин дополнительно к инфузиям солевого раствора в сочетании с N-ацетилцистеином или без него предотвращать КИН. Исследователи подтвердили, что триметазидин достоверно снижал частоту развития КИН на 11% ( $p < 0,01$ ).

### Триметазидин при СН

В последние 30 лет исследователи стали уделять больше внимания изучению связи между СН и нарушениями механизмов обеспечения клетки энергией. Триметазидин как модулятор метаболизма и ингибитор кардиального фиброза оказался привлекательным объектом исследований в этой области. На сегодня существует солидная доказательная база относительно способности триметазидина не только облегчать симптомы ХСН, но и повышать ФВ у данной категории больных. В недалеком прошлом (1990 г.) небольшое исследование с двойным ослеплением и плацебо-контролем, проведенное с участием 20 пациентов, показало, что прием триметазидина дополнительно к стандартной терапии ишемической кардиомиопатии III-IV функционального класса по NYHA полностью освобождает пациентов от приступов стенокардии в течение 6 мес. Более того, в группе триметазидина все пациенты отметили облегчение одышки, а ФВ выросла на 9,3%, в то время как в группе плацебо она снизилась на 15,6% ( $p < 0,018$ ). В дальнейшем еще одно небольшое исследование, проведенное Fragasso и соавт., продемонстрировало, что присоединение триметазидина к базисной терапии СН приводит не только к улучшению функционального класса по NYHA ( $p < 0,0001$ ) и конечно-диастолического объема левого желудочка ( $с 98 \pm 36$  до  $81 \pm 27$  мл;  $p = 0,04$ ), но и к достоверному приросту ФВ ( $с 36 \pm 7$  до  $43 \pm 10\%$ ;  $p = 0,002$ ), в то время как в группе плацебо соответствующие показатели ухудшились за период наблюдения.

О клинической ценности любого лекарства сегодня судят по его влиянию на смертность. Принципиально то, что

в настоящее время мы уже располагаем данными, демонстрирующими улучшение выживаемости пациентов с ХСН на фоне терапии триметазидином. В метаанализе Gao и соавт. включены результаты 17 рандомизированных исследований, проведенных с 1966 по май 2010 г. с участием 955 больных ХСН. По сравнению с плацебо терапия триметазидином ассоциировалась с повышением толерантности к нагрузкам (взвешенная средняя разница  $30,26$  с;  $p < 0,01$ ), переходом пациентов в более низкие функциональные классы по NYHA (среднее уменьшение на  $0,41$ ;  $p < 0,01$ ), улучшением ФВ при ишемической СН (в среднем на  $7,37\%$ ;  $p < 0,01$ ) и при СН неишемической этиологии (в среднем на  $8,72\%$ ;  $p < 0,01$ ). Но, кроме того, данный метаанализ показал, что на фоне терапии триметазидином достоверно снижается частота госпитализаций (относительный риск, ОР  $0,42$ ;  $p < 0,00001$ ) и общая смертность (ОР  $0,29$ ;  $p < 0,00001$ ). В 2013 г. эти данные были подкреплены результатами многоцентрового ретроспективного исследования Fragasso и соавт., в котором прослеживали исходы 669 больных ХСН.

**Добавление триметазидина к традиционной терапии ассоциировалось с уменьшением числа госпитализаций (скорректированный ОР  $0,524$ ; 95% доверительный интервал, ДИ  $0,352-0,781$ ;  $p = 0,001$ ), снижением сердечно-сосудистой смертности (ОР  $0,072$ ; 95% ДИ  $0,019-0,268$ ;  $p = 0,0001$ ), а также общей смертности (ОР  $0,102$ ; 95% ДИ  $0,046-0,227$ ;  $p = 0,0001$ ).**

### Триметазидин при заболеваниях периферических артерий

В некоторых исследованиях триметазидин изучался как средство терапии заболеваний периферических артерий. В исследовании Sytkin и соавт. триметазидин увеличивал дистанцию ходьбы у пациентов с перемежающейся хромотой. В 2011 г. были опубликованы результаты двойного слепого исследования Vitale и соавт., в котором 100 пациентов с симптомными заболеваниями периферических артерий рандомизировали в группы триметазидина или плацебо. В то время как лодыжечно-плечевой индекс не изменился за 3 мес наблюдения, максимальная дистанция ходьбы увеличилась на 23% в группе триметазидина по сравнению с 14% в группе плацебо. Следует отметить, что эти исследования проводились на малых выборках и не обладали значимой статистической мощностью. Поэтому, чтобы сделать какие-либо выводы об эффективности триметазидина у данной категории пациентов, необходимо провести более крупные исследования.

### Заключение

**Триметазидин – уникальный и недооцененный антиангинальный препарат, привлекательная и потенциально выигрышная альтернатива традиционным средствам, особенно у пациентов с нарушениями гемодинамики. Препарат продемонстрировал дополнительные преимущества в профилактике реперфузионного повреждения, КИН и лечении заболеваний периферических артерий.**

Учитывая данные о снижении смертности пациентов с ХСН на фоне терапии триметазидином, полученные в метаанализе и ретроспективных исследованиях, следует признать необходимость проведения крупных проспективных рандомизированных контролируемых исследований с целью определения истинной ценности триметазидина в терапии этой категории больных.

Список литературы находится в редакции.

European Heart Journal – Cardiovascular Pharmacotherapy, 2016; 2: 266-272.

Перевел с англ. Дмитрий Молчанов