

Е.Г. Несукай, д. мед. н., профессор, отдел некоронарных болезней сердца и ревматологии,
ГУ «ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины», г. Киев

Цитопротекторная антиангинальная терапия в лечении ишемической болезни сердца

Мнение эксперта о статье С.Р. McCarthy и соавт., опубликованной в Европейском кардиологическом журнале сердечно-сосудистой фармакотерапии

Наверное, самой контroversивной темой последних лет как в научной среде, так и среди практических врачей является целесообразность применения триметазидина как цитопротекторного антиангинального средства в лечении больных с ишемической болезнью сердца – ИБС (стабильной стенокардией).

Лечение стабильной стенокардии на протяжении в течение последних 20-25 лет рассматривалось только с точки зрения улучшения гемодинамики, и основным терапевтическим подходом до настоящего времени являлось применение антиангинальных средств, действие которых направлено либо на уменьшение потребности миокарда в кислороде, либо на увеличение коронарного кровотока.

К середине 90-х гг. прошлого века стали накапливаться данные о недостаточной эффективности монотерапии гемодинамически активными лекарственными средствами, при этом оказалось, что комбинация 2-3 антиангинальных препаратов с различными гемодинамическими механизмами действия в большинстве случаев не имеет преимуществ перед монотерапией в контроле симптомов стенокардии, но повышает риск развития побочных реакций, особенно у лиц пожилого возраста (Е. Браунвальд).

Согласно результатам популяционного среза в исследовании КЛАССИКА, в котором участвовали 144 врача из 38 регионов Украины, наблюдавших 1423 амбулаторных пациента со стабильной стенокардией в реальной клинической практике, частота назначения комбинированной терапии из двух и более антиангинальных препаратов достигала 77%, при этом более половины пациентов (51%) имели 3-6 эпизодов стенокардии в неделю (Е.Г. Несукай, 2014).

Позднее оказалось, что проведение тромболитической терапии и чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) со стентированием полностью не обеспечивает кардиопroteкцию, но поднимает новые проблемы предотвращения реперфузионных повреждений и неполной реваскуляризации миокарда.

Таким образом, сформировалось понимание того, что, несмотря на бурное развитие технологий по реваскуляризации миокарда, в современной стратегии лечения ИБС также должны присутствовать лекарственные препараты, способные восстановить возникшие из-за нарушений перфузии изменения метаболизма миокарда и сохранить жизнеспособные кардиомиоциты в зоне острого ишемического повреждения.

Возникновение метаболического подхода в лечении ИБС традиционно связывают с глюкозо-инсулин-калиевой смесью (ГИК), которую в 1962 г. D. Sodi-Pallaris и соавт. впервые использовали в небольшом нерандомизированном исследовании и показали, что ГИК положительно влияет на динамику электрокардиограммы (ЭКГ) при остром инфаркте миокарда (ОИМ) и улучшает раннюю выживаемость. В последующих исследованиях было продемонстрировано, что ГИК способна снижать высвобождение свободных жирных

кислот (СЖК) адипоцитов, что способствует снижению концентрации СЖК в зоне ишемизированного миокарда. В 1963 г. P.J. Randel и соавт. обосновали теорию «глюкозо-жирнокислотного цикла», согласно которой окисление глюкозы и СЖК находится в обратно пропорциональной зависимости.

Новым этапом метаболической терапии стало создание оригинального триметазидина* – препарата, блокирующего в условиях гипоксии метаболизм СЖК в митохондриях и активирующего окисления глюкозы, то есть способного воздействовать на определенные звенья патогенеза ишемии и реализовать свое действие на клеточном уровне.

История оригинального триметазидина* интересна тем, что он был разработан в конце 1970-х гг. первоначально для лечения пациентов с головокружением. Но к середине 1980-х обнаружилось, что применение оригинального триметазидина* приводит к уменьшению частоты и тяжести приступов стенокардии, не влияя при этом на параметры гемодинамики, и в конце 1980-х гг. его начали использовать и в кардиологии. Позднее, в 2000 г., был описан основной механизм кардиопротективного действия триметазидина, заключающийся в ингибировании длинноцепочечной 3-кетотацил-КоА-тиолазы (ключевого фермента β-окисления СЖК) и повышении активности пируватдегидрогеназы (ключевого фермента окисления глюкозы).

В дальнейшем была создана новая лекарственная форма триметазидина с модифицированным высвобождением действующего вещества, что позволило замедлить его высвобождение, увеличить плато концентрации в крови в течение суток и поддерживать постоянную антиангинальную эффективность в течение 24 ч для улучшения защиты кардиомиоцитов в ранние утренние часы (Предуктал® MR – усовершенствованная форма оригинального триметазидина компании «Сервье» в Украине).

В начале 2000-х гг. уже хорошо было известно, что ишемия кардинально нарушает энергетический обмен в кардиомиоцитах (A. Wolf et al., 2002), и сформировалось понимание метаболической регуляции на клеточном уровне.

В настоящее время понятие метаболической (кардиопротекторной или кардиоцитопротекторной) терапии в кардиологии определено как лечение, которое путем прямого влияния на кардиомиоцит способствует его выживаемости в условиях ишемии (гипоксии) и не связано с гемодинамической разгрузкой миокарда и влиянием на коронарный кровоток (R. Ferrari, 2001). Теоретическим обоснованием применения препаратов, нормализующих метаболические нарушения, обусловленные ишемией тканей, явилась концепция «метаболического ремоделирования» (M. Van Bilsen et al., 2004), которая включала изменения обмена веществ в миокарде вследствие дефицита энергии в клетке, нарушения функционирования митохондрий и переключения метаболизма на утилизацию СЖК; изменения активности внутриклеточных ферментов, ионного гомеостаза кардиомиоцитов, молекулярные изменения кардиомиоцитов

с усилением апоптоза; нарушения в системе ядерных транскрипционных факторов, регулирующих экспрессию различных внутриклеточных белков.

Нужно отметить, что сложившееся у многих неправильное представление о метаболической терапии (а следовательно, и неверие в нее) связано с тем, что ряд лекарственных средств, отнесенных к этой группе, не продемонстрировал ожидаемых результатов ни в условиях клинических испытаний, ни в реальной клинической практике.

Принципиально важно, чтобы в сознании врача сегодня был осуществлен переход к такому пониманию метаболической терапии, когда в группу кардиоцитопротекторов могут быть включены только те лекарственные средства, которые способны нормализовать клеточный метаболизм, ионный гомеостаз, структуру и функцию мембран клеток, образование и перенос энергии на уровне кардиомиоцита без влияния на перфузию миокарда и гемодинамические параметры, препятствуя развитию необратимого его повреждения при ишемии и реперфузии.

Основными критериями активности кардиопротекторного метаболического средства должна быть доказанная антиишемическая эффективность (по данным клинического и инструментального обследования), а также ограничение размеров некроза при ОИМ, доказанное в эксперименте и в клинике. То есть сегодня в рамках метаболической терапии при ИБС не могут рассматриваться препараты, для которых в эксперименте не были установлены кардиопротективные свойства и не подтверждены в клинике с позиций доказательной медицины, или средства, не зарегистрированные как лекарственные препараты, а являющиеся пищевыми добавками.

Способность оригинального триметазидина* уменьшать выраженность биохимических альтераций в клетках, гемодинамических последствий ишемии (сократимость, ремоделирование левого желудочка), поддерживать жизнеспособность поврежденного миокарда при кратковременных и продолжительных эпизодах ишемии-реперфузии свидетельствует о возможности практической реализации теоретической концепции метаболической защиты миокарда – кардиоцитопroteкции.

Триметазидин внесен в рекомендации Европейского общества кардиологов по лечению стабильной стенокардии напряжения (2013), в Украине он внесен в рекомендации и стандарты лечения.

Исследования эффективности оригинального триметазидина* проводились и в Украине. Еще в 1996 г. цитопротекторные свойства препарата были доказаны у больных ОИМ: при включении в комплексную терапию оригинальный триметазидин* уменьшал размер некроза (по данным серийного определения креатинфосфокиназы) и предупреждал развитие ранней дилатации левого желудочка – важных маркеров отсроченного прогноза (А.Н. Пархоменко).



Е.Г. Несукай

В лечебной ветви исследования КЛАССИКА в реальной клинической практике было показано, что среди 1213 амбулаторных пациентов со стабильной стенокардией комбинация β-блокатора с Предукталом MR через 2 мес лечения уменьшала количество приступов стенокардии в 3 раза, при этом добавление другого гемодинамического препарата не оказывало дополнительного антиангинального эффекта (Е.Г. Несукай, 2014).

В настоящее время установлено, что триметазидин* эффективен при сочетании ИБС с коморбидными состояниями – сахарным диабетом, хронической почечной недостаточностью.

В статье С.Р. McCarthy и соавт. принципиально то, что на сегодня мы уже располагаем данными, демонстрирующими улучшение выживаемости пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) на фоне терапии оригинальным триметазидином*.

И последнее. В идеале метаболический кардиоцитопротекторный препарат должен улучшать прогноз заболевания. Особого внимания заслуживает то, что триметазидин* напрямую подавляет процесс фиброза сердца путем подавления экспрессии фактора роста соединительной ткани в кардиальных фибробластах, что помимо прочих положительных эффектов приводит к доказанному улучшению выживаемости пациентов с СН на фоне его применения.

Еще в 2007 г. P. Di Napoli и соавт. провели post hoc анализ исследования Villa Pini d'Abruzzo Trimetazidine Trial и показали, что у пациентов с ишемической кардиомиопатией добавление оригинального триметазидина значительно снижало частоту госпитализации вследствие утяжеления СН и общей смертности (на 47 и 56% соответственно) через 48 мес лечения по сравнению с группой базисной терапии. Вдобавок через 48 мес в группе триметазидина происходило достоверное увеличение фракции выброса (ФВ) левого желудочка, толерантности к физическим нагрузкам и уменьшение функционального класса по NYHA.

Это исследование поднимает важный вопрос длительности применения триметазидина. Значимое уменьшение конечных точек, включая уменьшение общей смертности, происходило через 4 года постоянного приема препарата. С учетом необходимости длительного применения триметазидина немаловажное значение имеет хорошая переносимость препарата.

Накопленная доказательная база стала основанием для внесения триметазидина в европейские рекомендации по лечению ХСН (2016).

P.S. В последнее время появилось большое количество публикаций о клинических преимуществах и перспективах применения оригинального триметазидина у различных групп пациентов. В частности, в своей статье профессор С.Р. McCarthy и соавт. обращают внимание на ряд важных моментов. С этой статьей можно ознакомиться на стр.

*В исследованиях, представленных в данном обзоре, использовался оригинальный триметазидин. Усовершенствованная и единственная зарегистрированная сейчас в Украине форма оригинального триметазидина, который изучали в приведенных в обзоре исследованиях (Р. с. МЗ Украины № UA/3704/02/01), – Предуктал MR. Биоэквивалентность Предуктала и Предуктала MR доказана, представлена и подтверждена в процессе регистрации.