

Триметазидин: метаанализ рандомизированных контролируемых клинических испытаний при сердечной недостаточности

Д. Гао^{1,2}, Н. Нинг¹, Х. Ниу^{1,2}, Г. Хао¹, Ж. Менг¹

¹Кардиологическое отделение 2-й клиники Сианьского университета, КНР.

²Ведущая лаборатория по изучению патогенного влияния факторов внешней среды и генетических аномалий, Сианьский университет, КНР.

Введение

Ввиду высокой распространенности сердечной недостаточности (СН) требования к современной системе здравоохранения постоянно возрастают. Ежегодно диагностируют свыше 5 млн новых случаев СН, а количество обусловленных ею госпитализаций приближается к 1 млн [1]. Разработка терапии этого тяжелого заболевания возможна лишь при условии непрерывного научного поиска, направленного на изучение патогенетических механизмов СН. За последние 20 лет удалось достичь существенного прогресса в ее лечении, в частности внедрить ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), антагонисты альдостерона, бета-адреноблокаторы и ресинхронизирующую терапию [2]. Тем не менее во всем мире СН остается главной причиной сердечно-сосудистых событий и летальных исходов [3].

На ранних стадиях СН метаболизм миокарда может не страдать. Однако со временем оксидативные процессы в митохондриях угнетаются, что сопровождается, с одной стороны, торможением окисления глюкозы и жирных кислот, а с другой – усилением гликолиза. Доказано, что при СН смещение миокардиального метаболизма с преимущественной утилизацией жирных кислот в сторону окисления углеводов может улучшить сократительную функцию сердечной мышцы, способствуя замедлению прогрессирования СН и повышению выживаемости пациентов [5].

Триметазидин – пиперазиновое производное, которое назначают как средство антиангинальной терапии. Этот препарат селективно ингибирует активность конечного фермента β-окисления – тиолазы длинноцепочечного 3-кетоацил коэнзима А. Установлено, что у больных СН триметазидин оказывает ряд благоприятных эффектов [6]. Подавляя окислительное фосфорилирование и переключая процессы выработки энергии с потребления жирных кислот на утилизацию глюкозы, препарат

оптимизирует метаболизм миокарда [7]. Кроме того, триметазидин поддерживает внутриклеточный уровень фосфокреатина и АТФ [8], уменьшает перегрузку кальцием и выраженность повреждающего действия свободных радикалов [9], ингибирует апоптоз [10-12], улучшает функцию эндотелия [13]. Недавно стало известно о том, что триметазидин, взаимодействуя с фактором роста соединительной ткани и свободными радикалами, синтезируемыми НАДФ-зависимой оксидазой [14], замедляет формирование миокардиофиброза (рис. 1).

У больных с СН было проведено несколько небольших рандомизированных контролируемых клинических испытаний (РККИ) с применением триметазида. В этих исследованиях сопоставлялось действие препарата с эффектом плацебо, оценивались клиника, показатели функционального состояния сердца, различные составляющие качества жизни и побочные реакции, вызванные терапией. В некоторых работах удалось обнаружить позитивное влияние триметазида при СН. Тем не менее ввиду небольшого количества обследованных лиц полученные результаты имеют ограниченную ценность, вследствие чего применение метаболической терапии до сих пор официально не рекомендовано [1]. Сложившаяся ситуация обуславливает необходимость проведения метаанализа, цель которого заключается в оценке терапевтических эффектов триметазида у больных с хронической СН (ХСН).

Методы

Поиск литературы

Двумя исследователями независимо друг от друга был осуществлен поиск публикаций, содержащих результаты РККИ. Поиск проводили в базах данных Medline через PubMed (статьи, вышедшие с 1966 г. по июнь 2010 г.), EMBASE (статьи, вышедшие

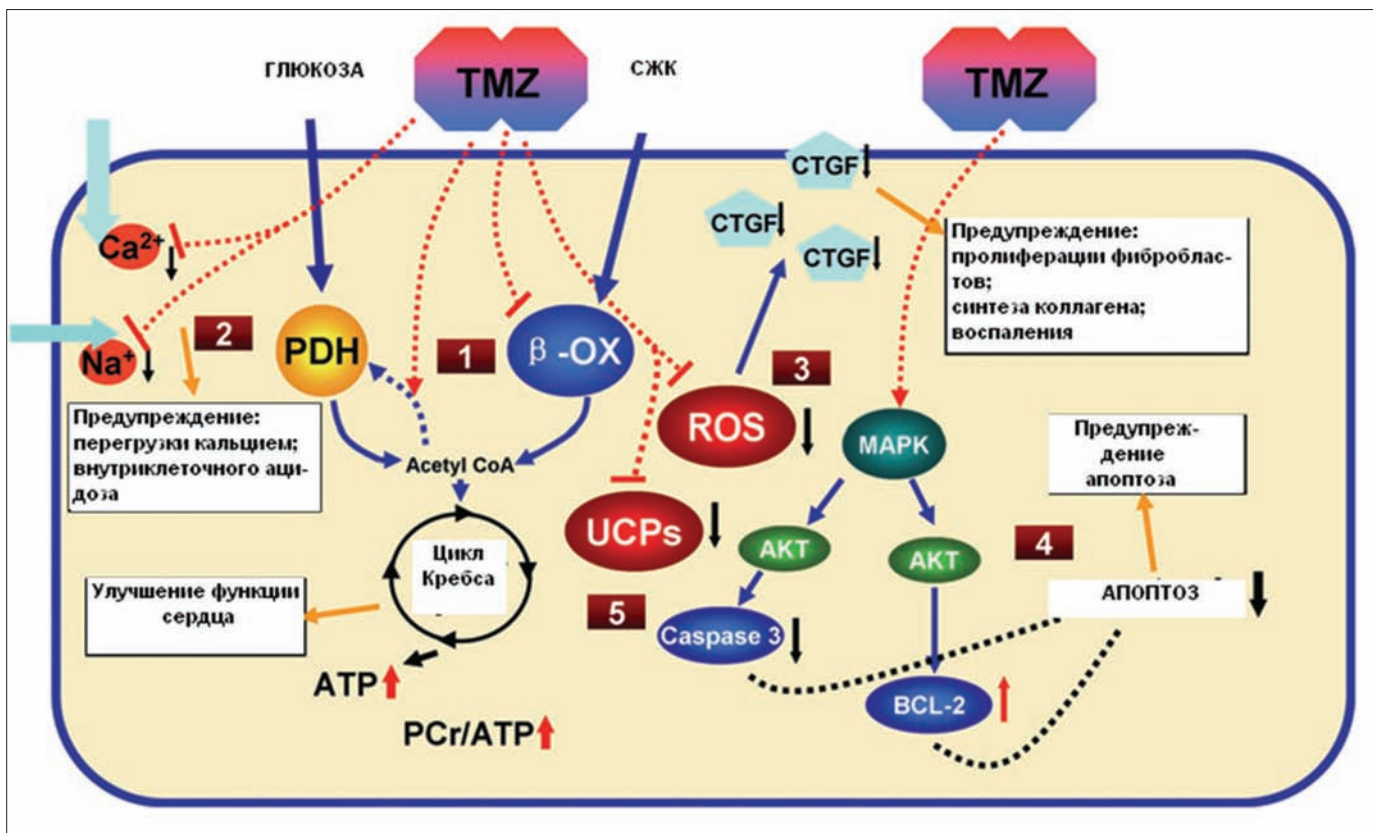


Рис. 1. Предполагаемые механизмы клинических эффектов триметазида (TMZ) при СН: от влияния на обмен веществ до кардиопротекторного действия

Триметазидин индуцирует частичное подавление β-окисления свободных жирных кислот (β-OX), вызывает активацию пируватдегидрогеназы - PDH (1), а также стимулирует окисление глюкозы (2), что способствует оптимизации энергетического баланса при СН. Снижается как интрацеллюлярное накопление натрия и калия, так и выраженность внутриклеточного ацидоза (3). Ограничивается свободнорадикальное (ROS) повреждение клетки и уменьшается воспалительная реакция, опосредуемая ROS/CTGF (4). Предупреждается развитие клеточного апоптоза, зависящего от митогенактивируемой протеинкиназы (MAPK)/АКТ (5). Снижается содержание несвязанных белков (UCP) и возрастает величина соотношения PCr/ATP. В результате перечисленных процессов реализуется цитопротекторное действие триметазида и улучшается течение СН. PCr - креатинфосфат, CTGF - фактор роста соединительной ткани.

с 1980 г. по июнь 2010 г.), Кокрановского центрального регистра контролируемых клинических испытаний с помощью OVID (статьи, вышедшие до апреля 2010 г.). В качестве комбинации ключевых слов использовали «триметазидин*», или «ВАСТАРЕЛ*», или «ИДАПТАН*» + «сердечная недостаточность», или «кардиальная недостаточность», или «кардиомиопатия». В базах данных Medline [15] и EMBASE [16] клинические исследования находили, используя чувствительные фильтры. Кроме того, изучали материалы конгрессов, проводившихся в 2005-2010 гг. Американским колледжем кардиологов, Американской ассоциацией сердца и Европейским обществом кардиологов. В процессе поиска, который не имел языковых ограничений, экспериментальные работы не рассматривались. Поиск завершили 18 июня 2010 г. В пределах Кокрановского центрального регистра контролируемых клинических испытаний (<http://clinicaltrials.gov/>) поиск проводили по ключевому слову «триметазидин*». Производителям

препарата был отправлен запрос, ответ на который подтвердил отсутствие дополнительных исследований триметазида. Для того чтобы обнаружить РККИ, пропущенные во время поиска в указанных базах данных, изучали библиографические источники [17].

Критерии включения

Два исследователя изучали резюме всех публикаций, отобранных во время поиска, на предмет их соответствия заданным критериям. Если публикация предварительно признавалась соответствующей критериям, то исследователи изучали ее полный текст. Разногласия между исследователями устранялись путем консенсуса, а в случае необходимости к обсуждению привлекали третьего сотрудника. Соответствующими критериям признавали те публикации, в которых были отражены данные РККИ, изучавших у взрослых больных с СН эффекты триметазида в сопоставлении с плацебо.

Обязательным условием являлась регистрация хотя бы одной из следующих конечных точек наблюдения: смерти, госпитализации, сердечно-сосудистого события, динамики функциональных показателей сердца (фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), конечно-диастолического объема (КДО) ЛЖ, конечно-систолического объема (КСО) ЛЖ, функционального класса (ФК) СН по NYHA, способности к выполнению физической нагрузки (учитывалась ее длительность).

Оценка валидности и систематизация данных

Оценку всех отобранных работ проводили два исследователя независимо друг от друга. Возникшие разногласия устранялись в процессе обсуждения. Качество включенных в анализ РККИ оценивали с помощью шкалы Jadad [18]. Если в статье не приводилось четкое описание той или иной характеристики исследования, ее считали неконтролируемой, а соответствующие результаты – некорректными.

Систематизацию данных также осуществляли два исследователя, которые для этой цели использовали специальные формы. Правильность их заполнения проверял еще один сотрудник. Учитывались характеристики самого исследования (источник и год публикации, фамилия первого соавтора, размер выборки, изучаемая и фоновая терапия, длительность наблюдения, критерии включения, конечные точки) и включенных в него пациентов (количество, возраст, пол, причина СН, исходные ФВ ЛЖ и ФК, сопутствующая терапия, наличие сахарного диабета). Если публикация не содержала в полном объеме сведения, необходимые для оценки исходов или валидности исследования, авторам статьи письмом или по электронной почте отправлялся запрос.

Настоящая работа соответствует требованиям недавно изданного Соглашения о предпочтительном оформлении систематических обзоров и метаанализов (PRISMA) [19].

Статистический анализ

В ходе метаанализа были использованы рекомендации Кокрановского руководства по созданию систематического обзора интервенционных исследований [20]. В том случае, если данные перекрестного исследования были представлены как две отдельные величины в основной и контрольной группах, а не приводились в виде разности между ними, результаты условно считали полученными в двух параллельно проведенных клинических испытаниях, которые обозначались буквами а (основная группа) и b (контрольная группа). Дихотомические данные исходов выражали соотношением рисков

(ОР) с 95% доверительным интервалом (ДИ); непрерывные данные исходов – соотношением взвешенной средней разности (ВСР) с 95% ДИ. Статистическую неоднородность результатов анализируемых исследований оценивали с помощью показателя χ^2 , считавшегося достоверным при $p < 0,10$, а также посредством I^2 -статистики, значимость которой устанавливали на уровне $> 50\%$. Для преодоления существенной клинической и методологической вариабельности, наблюдавшейся между разными исследованиями, использовали модель со случайными эффектами. Наличие систематической ошибки (из-за исключения работ с отрицательным результатом) выясняли, проводя графическое сопоставление ВСР с ее стандартной ошибкой. Анализ выполняли с помощью программного обеспечения «RevMan» (версия 5.0, Кокрановское сотрудничество, Оксфорд). За уровень статистической значимости принимали 0,01. Чтобы оценить влияние методологических особенностей клинических испытаний, включенных в метаанализ, на полученные результаты, осуществляли анализ чувствительности.

Результаты

Характеристика исследования

В процессе поиска обнаружено 159 работ, содержащих результаты РККИ триметазидина при СН. Из них для углубленного изучения были отобраны 38 полнотекстовых версий и 6 резюме. Метаанализ основывался на 17 исследованиях [21-37], которые включали в общей сложности 955 пациентов и полностью соответствовали заданным критериям. На рис. 2 схематически представлен описанный выше процесс отбора РККИ. Результаты оценки валидности приведены в таблице 1, а характеристики клинических испытаний и вошедших в них пациентов – в таблицах 2 и 3 соответственно. В 16 работах изучалась ФВ ЛЖ ($n=866$) [21, 23-37], в 10 – КСО и КДО ЛЖ ($n=491$) [21, 23-25, 27, 28, 30, 33, 34, 37], в 6 – способность к выполнению физической нагрузки ($n=381$) [23, 27, 28, 33, 35, 37], в 7 – ФК СН ($n=426$) [21, 22, 26, 27, 29, 30, 37], в 4 – общая смертность ($n=376$) [26, 27, 29, 35], в 4 – частота сердечно-сосудистых событий и госпитализаций ($n=189$) [24, 26, 27, 30]. Доза триметазидина составляла 60-70 мг/сут, наблюдение длилось от 4 нед до 24 мес.

Функция сердца

Фракция выброса левого желудочка

У лиц, принимавших триметазидин, ФВ ЛЖ была достоверно выше (ВСР 7,49%; 95% ДИ 6,26-8,71, $p < 0,01$). Специально проведенный анализ показал, что триметазидин значимо увеличивал ФВ ЛЖ у пациентов с СН как ишемического (ВСР 7,37%; 95%

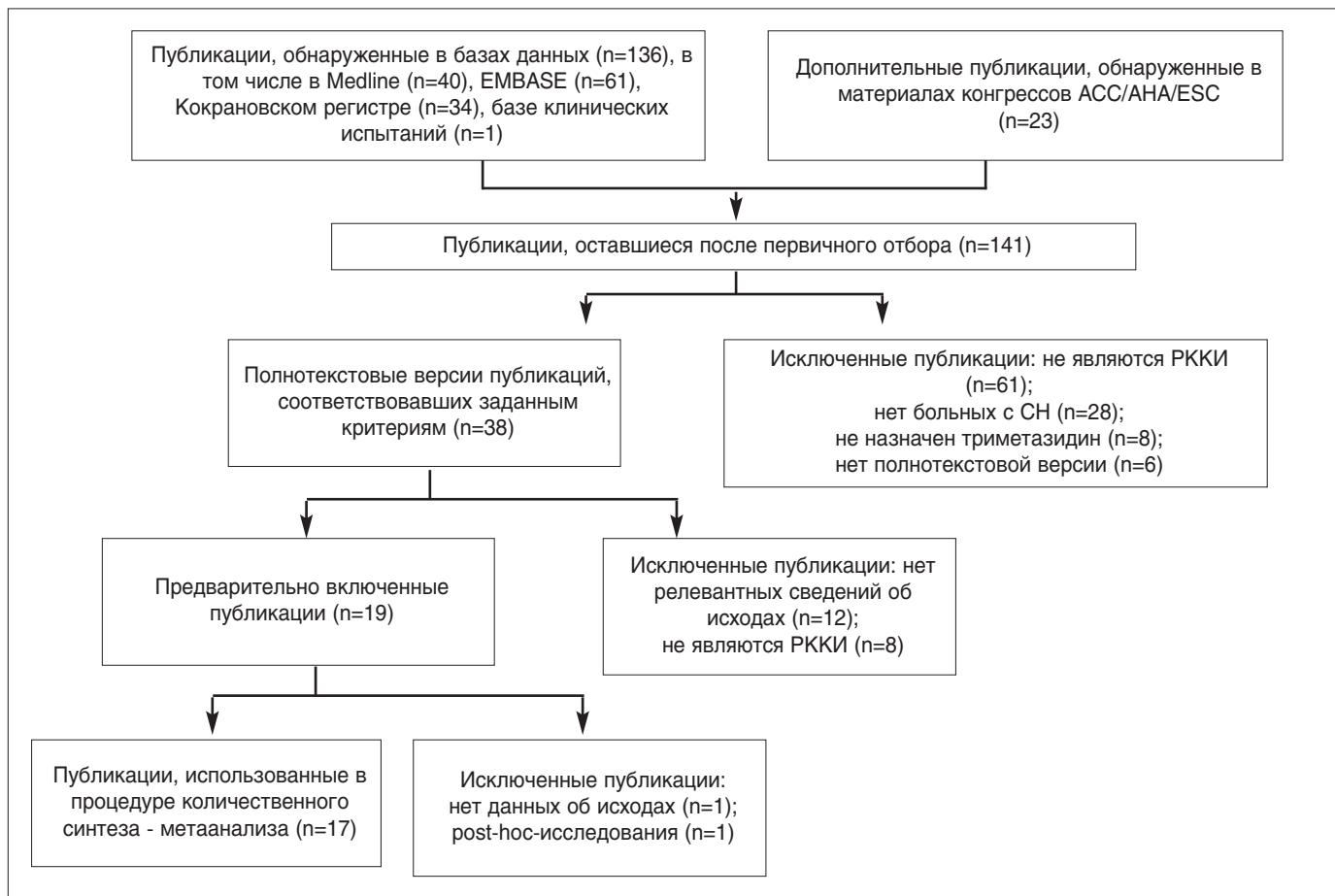


Рис. 2. Схема отбора клинических испытаний, включенных в метаанализ

Примечание: ACC – Американский колледж кардиологов; АНА – Американская ассоциация сердца; ESC – Европейское общество кардиологов.

Таблица 1. Показатели качества клинических испытаний, включенных в метаанализ

Клиническое испытание	Год проведения	Дизайн	Указание на наличие рандомизации	Создание случай-ной последова-тельности	Завершение наблюдения	Описание выбывания пациентов	Оценка качества, баллы
Y. Gunes et al. [21]	2009	ОС-Пр	Есть	?	Да	Нет	2
G. Marazzi et al. [22]	2009	ДС-Пр	Есть	?	Да	Есть	4
R. Belardinelli et al. [23]	2008	ОС-Пр	Есть	?	Да	Есть	3
H. Tuunanen et al. [24]	2008	ОС-Пр	Есть	?	Да	Есть	3
R. Belardinelli et al. [25]	2008	ДС-Пр	Есть	Компьютерное	Да	Есть	5
H. Sisakian et al. [37]	2007	Открытое	Есть	?	Да	Нет	2
P. Di Napoli et al. [26]	2007	ДС-Пр	Есть	Метод конвертов	Да	Есть	5
G. Fragasso et al. [27]	2006	Открытое	Есть	Компьютерное	Да	Есть	4
G. Fragasso et al. [28]	2006	ДС-П	Есть	Компьютерное	Да	Есть	5
P. Di Napoli et al. [29]	2005	ДС-Пр	Есть	?	Да	Есть	3
T. El-Kady et al. [35]	2005	ОС-Пр	Есть	?	Да	Нет	2
C. Vitale et al. [30]	2004	ДС-Пр	Есть	?	Да	Есть	4
I. Thrainsdottir et al. [31]	2004	ДС-П	Есть	?	Да	Есть	4
G. Rosano et al. [32]	2003	ДС-Пр	Есть	?	Да	Есть	4
G. Fragasso et al. [33]	2003	ДС-П	Есть	?	Да	Есть	4
R. Belardinelli et al. [34]	2001	ДС-Пр	Есть	?	Да	Есть	4
L. Brottier et al. [36]	1990	ДС-Пр	Есть	Двойное слепое	Да	Есть	5

Примечание: ДС-П – двойное слепое перекрестное РККИ; ДС-Пр – двойное слепое параллельное РККИ; ОС-Пр – одиночное слепое параллельное РККИ; ? – данные недоступны.

АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ЛІКУВАННЯ І ПРОФІЛАКТИКИ СН
АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ СН

Таблица 2. Характеристика клинических испытаний, включенных в метаанализ

Клиническое испытание	Количество рандомизированных пациентов (триметазидин/ плацебо)	Доза триметазида (мг/сут)	Длительность наблюдения	Критерии включения	Конечные точки
Y. Gunes et al. [21]	87 (51/36)	60	3 мес	ХСН, стабильное течение, II-IV ФК, ФВ ЛЖ $\leq 40\%$	Показатели ЭхоКГ, ФК СН
G. Marazzi et al. [22]	47 (23/24)	40	6 мес	Возраст ≥ 60 лет, ХСН ишемического генеза, стабильное течение, ФВ ЛЖ $< 50\%$	Качество жизни, ФК СН
R. Belardinelli et al. [23]	116 (60/56)	60	8 нед	ХСН ишемического генеза, ФВ ЛЖ $\leq 40\%$	Показатели ЭхоКГ, толерантность к физической нагрузке, биохимические тесты крови
H. Tuunanen et al. [24]	19 (12/7)	70	3 мес	Идиопатическая кардиомиопатия, ФВ ЛЖ $\leq 47\%$	Показатели ЭхоКГ, метаболизм в миокарде, биохимические тесты крови
R. Belardinelli et al. [25]	35 (19/16)	60	3 мес	Сахарный диабет, ХСН ишемического генеза, стабильное течение	Показатели миокардиальной сцинтиграфии, биохимические тесты крови
P. Di Napoli et al. [29]	61 (30/31)	60	48 мес	ХСН ишемического генеза, стабильное течение, ФВ ЛЖ $\leq 40\%$	Общая смертность, госпитализация, ФК СН, толерантность к физической нагрузке, ФВ ЛЖ, С-реактивный белок
H. Sisakian et al. [37]	82 (42/40)	70	3 мес	ХСН ишемического генеза, стабильное течение, ФВ ЛЖ $< 40\%$	Показатели ЭхоКГ, толерантность к физической нагрузке, ФК СН
P. Di Napoli et al. [26]	50 (25/25)	60	6 мес	СН ишемического генеза, ФВ ЛЖ $\leq 35\%$	Толерантность к физической нагрузке, ФВ ЛЖ, ФК СН, мозговой натрийуретический пептид В
G. Fragasso et al. [27]	65 (34/31)	60	12 мес	ХСН, стабильное течение, II-IV ФК, ФВ ЛЖ $\leq 45\%$	Госпитализация, сердечно-сосудистое событие, ФК СН, показатели ЭхоКГ, качество жизни, мозговой натрийуретический пептид В
G. Fragasso et al. [28]	12/12	60	90 сут	ХСН, стабильное течение, ФВ ЛЖ $\leq 45\%$	ФК СН, качество жизни, показатели ЭхоКГ, мозговой натрийуретический пептид В, результаты велоэргометрии
T. El-Kady et al. [35]	200 (100/100)	60	24 мес	ХСН, стабильное течение, ФВ ЛЖ $< 50\%$	Показатели однопротонной эмиссионной компьютерной томографии, толерантность к физической нагрузке, ФВ ЛЖ
C. Vitale et al. [30]	47 (23/24)	60	6 мес	Возраст ≥ 65 лет, ХСН ишемического генеза, стабильное течение, ФВ ЛЖ $< 50\%$	Сердечно-сосудистое событие, госпитализация, показатели ЭхоКГ, качество жизни
I. Thrainsdottir et al. [31]	20/20	60	4 нед	Сахарный диабет, СН ишемического генеза, стабильное течение, ФВ ЛЖ $\leq 40\%$	Толерантность к физической нагрузке, показатели ЭхоКГ
G. Rosano et al. [32]	32 (16/16)	60	6 мес	Сахарный диабет, СН ишемического генеза, стабильное течение, ФВ ЛЖ $< 50\%$	Показатели ЭхоКГ
G. Fragasso et al. [33]	16/16	60	6 мес	Сахарный диабет, СН ишемического генеза, стабильное течение, ФВ ЛЖ $\leq 40\%$	Показатели ЭхоКГ, биохимические тесты крови
R. Belardinelli et al. [34]	44 (22/22)	60	2 мес	Хроническое заболевание сердца, стабильное течение	Толерантность к физической нагрузке, показатели ЭхоКГ
L. Brottier et al. [36]	23 (10/13)	60	6 мес	Тяжелая СН ишемического генеза, III-IV ФК	Показатели ЭхоКГ

Примечание: ЭхоКГ – эхокардиография.

ДИ 6,05-8,70, $p < 0,01$), так и ишемического (ВСР 8,72%; 95% ДИ 5,51-11,92, $p < 0,01$) происхождения. Аналогичное повышение ФВ ЛЖ отмечалось на фоне терапии триметазидином и в подгруппе больных сахарным диабетом и СН ишемического генеза (ВСР 6,19%; 95% ДИ 4,16-8,23, $p < 0,01$). Эти данные, а также результаты анализа чувствительности представлены в таблице 4, из которой следует, что влияние триметазидина на ФВ ЛЖ сохранялось у больных, получавших современную терапию СН (ИАПФ/антагонисты рецепторов ангиотензина II и бета-адреноблокаторы) (ВСР 7,14%; 95% ДИ 5,99-8,30, $p < 0,01$). Более отчетливое повышение ФВ ЛЖ наблюдалось в исследованиях, которые включали больных с СН IV ФК (ВСР 10,87%; 95% ДИ 9,39-12,35, $p < 0,01$). Также изучалось влияние длительности лечения: после исключения клинических испытаний, продолжавшихся менее 3 мес, фиксировалось значительное повышение ФВ ЛЖ (ВСР 8,12%; 95% ДИ 6,68-9,55, $p < 0,01$). Кроме того, был проведен анализ, учитывавший методологическое качество РККИ. Согласно его данным после

исключения работ, набравших < 3 баллов, достоверное улучшение ФВ ЛЖ под влиянием триметазидина сохранялось (ВСР 7,52%; 95% ДИ 6,22-8,82, $p < 0,01$). Графическое сопоставление ВСР с ее стандартной ошибкой для ФВ ЛЖ было симметричным, что говорит о низкой вероятности систематической ошибки.

Конечно-систолический и конечно-диастолический объемы левого желудочка

По сравнению с группой плацебо у пациентов, принимавших триметазидин, КСО ЛЖ был значительно ниже (ВСР -10,37 мл; 95% ДИ -(15,46-5,29), $p < 0,01$). В то же время КДО ЛЖ под влиянием терапии достоверно не изменялся (ВСР -4,70 мл; 95% ДИ -(11,07-1,67), $p = 0,15$).

Клиническая картина

Функциональный класс сердечной недостаточности

Триметазидин по сравнению с плацебо достоверно улучшал ФК СН (ВСР -0,41; 95% ДИ -(0,51-0,31), $p < 0,01$).

Таблица 3. Характеристика больных, вошедших в метаанализ

Показатель (триметазидин/плацебо)	Y. Gunes et al. [21]	G. Marazzi et al. [22]	R. Belardinelli et al. [23]	H. Tuunanen et al. [24]	R. Belardinelli et al. [25]	P. Di Napoli et al. [29]	H. Sisakian et al. [37]	P. Di Napoli et al. [26]	Fragasso et al [27]
Количество больных (n)	87 (51/36)	47 (23/24)	30/26	19 (12/7)	35 (19/16)	61 (30/31)	82 (42/40)	50 (25/25)	55 (28/27)
Возраст (годы)	59,4±9,5/ 56,6±13,6	78±3,4/ 77±2,3	59±8/ 58±9	59±8,8/ 57±7,3	54,3±6,9/ 53,7±9	67±5,5/ 69±7	63,5±59,3/ 65,6±8,7	64±6/ 63±7	64±7/66±7
Количество больных мужского пола (n)	37/21	18/22	25/22	10/5	16/13	17/18	37/33	15/18	25/25
Количество пациентов с ишемической болезнью сердца (n, %)	35/22	100	100	0	100	100	100%	100%	18/17
ФВ ЛЖ (%)	33,3±5,6/ 30,6±8,2	<50%	35,0±7/ 36,6±6	31±8,5/ 38±8,4	39±6/ 40±6	30±6/31±8	34,5±3,8/ 32,4±5,6	28±4/30±6	34±7/ 36±5
Средний ФК СН	?	2,2±0,3/ 2,2±0,4	?	?		?			
I ФК СН	0	7/3					0	0	0
II ФК СН	25/17	22/10					18/18	10/11	7/13
III ФК СН	26/19	18/10					24/22	13/12	21/13
IV ФК СН	0	0					0	2/3	0/1
Сахарный диабет (n)	14/11	?		0/0	19/15	10/11	?	?	1/3
Бета-адреноблокаторы (n)	45/34	16/18	26/23	11/7	15/13	15/18	38/40	20/19	21/22
ИАПФ или антагонисты рецепторов ангиотензина II (n)	47/34	23/24	30/25	12/7	19/15	27/28	42/40	24/25	28/27
Сердечные гликозиды (n)	33/18	18/20	?	4/2	?	8/7	8/11	5/5	6/5
Антагонисты альдостерона (n)	45/31	?	?	?	?	08/7	?	9/11	12/10
Диуретики (n)	36/23	23/22	8/7	07/4	?	30/31	23/21	25/25	24/22
Статины (n)	27/19	20/21	26/22	4/2	16/14	6/8	6/7	20/19	9/8

АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ЛІКУВАННЯ І ПРОФІЛАКТИКИ СН
АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ СН

Таблица 3. Характеристика больных, включенных в метаанализ (продолжение)

Показатель (триметазидин/плацебо)	G. Fragasso et al. [27]	G. Fragasso et al. [28]	T. El-Kady et al. [35]	C. Vitale et al. [30]	I. Thrainsdottir et al. [31]	G. Rosano et al. [32]	G. Fragasso et al. [33]	R. Belardinelli et al. [34]	L. Brottier et al. [36]
Количество больных (n)	55 (28/27)	12/12	200 (100/100)	47 (23/24)	10/10	32 (16/16)	16/16	38 (19/19)	20 (9/11)
Возраст (годы)	64±7/66±7	66±5	52,8±8,7/ 53±8,7	77±2,3/ 78±4,3	67,1±7,2/ 65,7±9,0	65,6±5,7/ 65,2±7	64±7	50±7/ 54±7	57,0±3,2/ 61,9±0,9
Количество больных мужского пола (n)	25/25	11	86/78	18/22	9/7	11/13	16	15/16	19
Количество пациентов с ишемической болезнью сердца (n, %)	18/17	6	100	100	100%	100%	100%	100%	100%
ФВ ЛЖ (%)	34±7/36±5	33±7	35,6±17,1/ 36,9±13,9	29±2,2/ 28,7±2,8	33±10/ 29±11	32,3±5,3/ 32,8±2,3	40±5	33±4,5/ 33,4±3,5	32,2±3,1/ 29,4±2,6
Средний ФК СН		2,2±0,3/ 2,2±0,4	?			?			
I ФК СН	0			3/4	0		?	0	
II ФК СН	7/13			10/12	10/8		?	14/13	
III ФК СН	21/13			10/8	0/2		?	5/6	6
IV ФК СН	0/1			0	0		0	0	14
Сахарный диабет (n)	1/3	?	37/30	?	10/10	16/16	16	?	?
Бета-адреноблокаторы (n)	21/22	12	69/75	16/18	10/9	11/12	10	2/3	0
ИАПФ или антагонисты рецепторов ангиотензина II (n)	28/27	12	89/94	23/124	9/6	16/16	16	19/18	0
Сердечные гликозиды (n)	6/5	10	?	18/20	0/1	13/15	2	5/4	9
Антагонисты альдостерона (n)	12/10	?	?	?	?	?	6	?	?
Диуретики (n)	24/22	10	?	23/22	8/6	16/15	15	11/11	15
Статины (n)	9/8	?	?	20/21	5/8	14/16	3	?	?

Таблица 4. Анализ чувствительности и анализ по отдельным подгруппам

Объект анализа	Количество РКИ	Значение p для показателя гетерогенности	95% ДИ	Значение p для суммарного эффекта
СН ишемического генеза	15	p=0,0009, I ² =63%	7,37 (6,05-8,70)	<0,00001
СН неишемического генеза	3	p=0,48, I ² =0%	8,72 (5,51-11,92)	<0,00001
СН ишемического генеза с сопутствующим сахарным диабетом	5	p=0,93, I ² =0%	6,19 (4,16-8,23)	<0,00001
Исключение перекрестного эффекта	14	p=0,002, I ² =57%	7,61 (6,31-8,92)	<0,00001
Исследования, не включавшие пациентов с СН IV ФК	13	p=0,62, I ² =0%	6,39 (5,52-7,27)	<0,00001
Исследования, включавшие пациентов с СН IV ФК	3	p=0,60, I ² =0%	10,87 (9,39-12,35)	<0,00001
Исследования, включавшие пациентов, которые принимали ИАПФ/антагонисты рецепторов ангиотензина II и бета-адреноблокаторы	15	p=0,05, I ² =38%	7,14 (5,99-8,30)	<0,00001
Исследования, не включавшие пациентов, которые принимали ИАПФ/антагонисты рецепторов ангиотензина II и бета-адреноблокаторы	1	?	11,0 (8,53-11,47)	<0,00001
Количество баллов по шкале Jadad ≥3	13	p=0,03, I ² =43%	7,52 (6,22-8,82)	<0,00001
Длительность наблюдения ≥3 мес	13	p=0,006, I ² =55%	8,12 (6,68-9,55)	<0,00001

Примечание: ? – данные недоступны.

Способность к выполнению физической нагрузки

В сопоставлении с плацебо триметазидин значительно повышал длительность выполнения физической нагрузки (ВСР 30,26 с; 95% ДИ 8,77-51,75, $p=0,01$).

Исходы

Общая смертность в группе триметазидина была ниже, чем в группе плацебо (14 случаев на 187 пациентов (7,5%) vs 52 случая на 189 больных (27,5%). При этом триметазидин достоверно снижал смертность от СН (ОР 0,29; 95% ДИ 0,17-0,49, $p<0,01$).

Частота сердечно-сосудистых событий и госпитализаций под влиянием терапии триметазидином значительно уменьшалась (ОР 0,42; 95% ДИ 0,30-0,58, $p<0,01$).

Обсуждение

В настоящей работе представлен метаанализ результатов РККИ, в которых сопоставлялось влияние триметазидина и плацебо на показатели сердечной деятельности, клиническую картину и исходы у больных с СН. Метаанализ продемонстрировал, что назначение триметазидина улучшает функцию сердца при СН как ишемического, так и неишемического генеза, а также уменьшает выраженность клинической симптоматики. Более того, прием триметазидина ассоциируется с достоверным снижением смертности, а также частоты сердечно-сосудистых событий и госпитализаций.

Изначально триметазидин был предложен как антиишемическое и цитопротекторное средство, которое воздействует на метаболизм в сердечной мышце, переключая его с окисления свободных жирных кислот на окисление глюкозы и оптимизируя таким образом потребление кислорода и выработку энергии. Поскольку ингибиторы свободных жирных кислот, будучи модуляторами метаболизма, в ишемизированном миокарде оказывают протекторное действие, ранее положительные эффекты триметазидина в основном изучали при СН ишемического генеза. По результатам нескольких небольших РККИ было установлено, что триметазидин улучшает функцию сердца. Объединив эти данные, метаанализ подтвердил, что у пациентов с СН ишемической этиологии триметазидин приводит к повышению ФВ ЛЖ. Однако в систематический обзор включались исследования, проводившиеся в разные годы (1990-2010 гг.), поэтому вполне закономерно возникало опасение относительно того, что изменения, произошедшие за это время в лечении СН, могли отразиться на полученных результатах. Действительно, наиболее отчетливое влияние триметазидина на ФВ ЛЖ (прирост 11%) было выявлено L. Brottier и соавт. [36], в исследовании которых

пациенты не принимали ни ИАПФ/антагонисты рецепторов ангиотензина II, ни бета-адреноблокаторы. Тем не менее анализ чувствительности лишь тех клинических испытаний, в которые включали больных, получавших указанные препараты, показал, что ВСР для ФВ ЛЖ составляла 7,14-7,49% ($p<0,01$), причем неоднородность результатов, по данным I^2 -статистики, снижалась с 50 до 38%. Следовательно, триметазидин улучшает функцию сердца независимо от особенностей терапии СН. Недавно было обнаружено, что кардиопротекторный эффект триметазидина реализуется не только при СН ишемического происхождения, но и у больных с СН другого генеза [21, 24, 27]. Объединенный анализ данных 3 клинических испытаний, изучавших действие триметазидина при СН неишемического происхождения, обнаружил достоверное повышение ФВ ЛЖ. Существуют убедительные доказательства того, что у больных сахарным диабетом в постишемическом периоде повышение плазменного уровня свободных жирных кислот и чрезмерное их окисление в миокарде ухудшают инотропизм и увеличивают риск желудочковых аритмий [38]. Следовательно, при СН и сопутствующем сахарном диабете триметазидин представляется наиболее эффективным препаратом. Однако результаты метаанализа свидетельствуют о том, что у больных сахарным диабетом динамика ФВ ЛЖ не отличалась от таковой в общей популяции обследованных (ВСР 6,19%; 95% ДИ 4,16-8,23). Очевидно, влияние триметазидина на инотропизм миокарда опосредуется не оптимизацией энергетического обмена, а способностью препарата корректировать уровни фактора роста соединительной ткани и свободных радикалов, синтезируемых НАДФ-зависимой оксидазой [14], что в свою очередь обеспечивает нейрогуморальную модуляцию [39] и ингибирует миокардиофиброз.

Важной целью современного лечения СН является улучшение ее клинического течения. Согласно представленным данным триметазидин обуславливает положительную динамику ФК СН и увеличивает длительность выполнения физической нагрузки. В то же время ввиду отсутствия соответствующих данных не удалось изучить зависимость этих изменений от причины СН. Результаты, отражающие способность пациентов выполнять физическую нагрузку, были неоднородны ($I^2=85%$). Возможно, это обусловлено исходными функциональными отличиями больных, входивших в разные клинические испытания.

Сведения о влиянии триметазидина на смертность и другие клинически важные исходы СН противоречивы. Показатель общей смертности регистрировался только в 4 небольших РККИ [26, 27, 29, 35].

В таком же количестве работ была изучена частота сердечно-сосудистых событий и госпитализаций [24, 26, 27, 30]. Объединенные результаты метаанализа указывают на способность триметазидина обеспечивать существенное снижение риска летального исхода, госпитализации и сердечно-сосудистого события. Поскольку в клинические испытания триметазидина включали относительно небольшое количество пациентов, отсутствовала возможность анализа исходов в зависимости от этиологии СН. Таким образом, у пациентов с ХСН влияние триметазидина на общую смертность в дальнейшем следует изучать в крупномасштабных рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях.

Представленный метаанализ имеет ряд ограничений. Во-первых, было недостаточным методологическое качество включенных РКИ. В частности, лишь 5 исследований соответствовали всем критериям валидности; в 4 использовали не двойной, а одиночный слепой метод контроля; 3 РКИ были открытыми, а еще в трех отсутствовали указания на метод ослепления. Иными словами, во всех этих исследованиях может присутствовать систематическая ошибка. Во-вторых, в метаанализ включили небольшое количество больных, вследствие чего оценка некоторых показателей (например, общей смертности, частоты сердечно-сосудистых событий и госпитализаций) основывалась на относительно малом количестве измерений. Однако метаанализ охватывал результаты всех известных клинических испытаний, причем было отчетливо показано, что триметазидин обуславливает положительную динамику функции сердца и клинической симптоматики, а также влияет на твердые конечные точки. Тем не менее из-за небольшого объема выборки нельзя исключить вероятность переоценки клинической эффективности триметазидина (ошибка I типа). В-третьих, авторам метаанализа не были доступны индивидуальные данные. Между тем в отдельных подгруппах пациентов с СН эффекты триметазидина имели определенные особенности, выявить которые в силу указанных обстоятельств не представлялось возможным. Наконец, следует обратить внимание на весьма значительную вариабельность длительности лечения, которое в разных исследованиях продолжалось от 4 нед до 48 мес. Таким образом, интерпретация результатов метаанализа требует осторожности.

Выводы

В представленном метаанализе было установлено, что при ХСН триметазидин достоверно улучшает как систолическую функцию сердца, так и клинический статус пациентов, в частности

обуславливает положительную динамику ФК и длительности выполнения физической нагрузки. В случае длительного приема препарата эти эффекты сопровождаются снижением общей смертности, а также частоты сердечно-сосудистых событий и госпитализаций. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости проведения крупномасштабных рандомизированных плацебо-контролируемых клинических испытаний, которые должны прояснить ряд еще не решенных вопросов. Возможно, со временем триметазидин будет относиться к числу препаратов, в обязательном порядке назначаемых в дополнение к стандартной терапии СН, особенно ишемического генеза. Однако в настоящее время нет достаточных оснований для рутинного приема триметазидина при СН.

Литература

1. Lloyd-Jones D., Adams R., Carnethon M. et al. Heart disease and stroke statistics e 2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2009; 119: e21e181.
2. Hunt S.A., Abraham W.T., Chin M.H. et al. 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: e1 e90.
3. Najafi F., Jamrozik K., Dobson A.J. Understanding the 'epidemic of heart failure': a systematic review of trends in determinants of heart failure. *Eur J Heart Fail* 2009; 11: 472e9.
4. Palaniswamy C., Mellana W.M., Selvaraj D.R. et al. Metabolic modulation: a new therapeutic target in treatment of heart failure. *Am J Ther*. Published Online First: 10 April 2010.
5. Di Napoli P., Barsotti A. Prognostic relevance of metabolic approach in patients with heart failure. *Curr Pharm Des* 2009; 15: 883e92.
6. Fragasso G., Spoladore R., Cuko A. et al. Modulation of fatty acids oxidation in heart failure by selective pharmacological inhibition of 3-ketoacyl coenzyme-A thiolase. *Curr Clin Pharmacol* 2007; 2: 190e6.
7. 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: 949e58.
8. Bertomeu-Gonzalez V., Bouzas-Mosquera A., Kaski J.C. Role of trimetazidine in management of ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2006; 98: 19Je24J.
9. Onay-Besikci A., Ozkan S.A. Trimetazidine revisited: a comprehensive review of the pharmacological effects and analytical techniques for the determination of trimetazidine. *Cardiovasc Ther* 2008; 26: 147e65.
10. Khan M., Meduru S., Mostafa M. et al. Trimetazidine, administered at the onset of reperfusion, ameliorates myocardial dysfunction and injury by activation of p38 mitogen-activated protein kinase and Akt signaling. *J Pharmacol Exp Ther* 2010; 333: 421e9.
11. Yin R.X., Liang W.W., Liu T.W. et al. Inhibitory effect of trimetazidine on cardiac myocyte apoptosis in rabbit model of ischemia/reperfusion. *Chin Med Sci J* 2004; 19: 242.
12. Wisel S., Khan M., Kuppusamy M.L. et al. Pharmacological preconditioning of mesenchymal stem cells with trimetazidine (1-[2,3,4-trimethoxybenzyl]piperazine) protects hypoxic cells against oxidative stress and enhances recovery of myocardial function in infarcted heart through Bcl-2 expression. *J Pharmacol Exp Ther* 2009; 329: 543e50.
13. Park K.H., Park W.J., Kim M.K. et al. Effects of trimetazidine on endothelial dysfunction after sheath injury of radial artery. *Am J Cardiol* 2010; 105: 1723e7.
14. Liu X., Gai Y., Liu F. et al. Trimetazidine inhibits pressure overload-induced cardiac fibrosis through NADPH oxidase/ROS/CTGF pathway. *Cardiovasc Res* 2010; 88: 150e8.
15. Haynes R.B., McKibbon K.A., Wilczynski N.L. et al. Optimal search strategies for retrieving scientifically strong studies of treatment from Medline: analytical survey. *BMJ* 2005; 330: 1179.

16. Wong S.S., Wilczynski N.L., Haynes R.B. Developing optimal search strategies for detecting clinically sound treatment studies in EMBASE. *J Med Libr Assoc* 2006; 94: 41e7.
17. Hopewell S., McDonald S., Clarke M. et al. Grey literature in meta-analyses of randomized trials of health care interventions. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (2): MR000010.
18. Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17: 1e12.
19. Moher D., Liberati A., Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ* 2009; 339: b2535.
20. Higgins J.P.T., Green S. *Cochrane Collaboration. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester, England; Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell, 2008.
21. Gunes Y., Guntekin U., Tuncer M. et al. Improved left and right ventricular functions with trimetazidine in patients with heart failure: a tissue Doppler study. *Heart Vessels* 2009; 24: 277e82.
22. Marazzi G., Gebara O., Vitale C. et al. Effect of trimetazidine on quality of life in elderly patients with ischemic dilated cardiomyopathy. *Adv Ther* 2009; 26: 455e61.
23. Belardinelli R., Laccalaprince F., Faccenda E. et al. Trimetazidine potentiates the effects of exercise training in patients with ischemic cardiomyopathy referred for cardiac rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008; 15: 533e40.
24. Tuunanen H., Engblom E., Naum A. et al. Trimetazidine, a metabolic modulator, has cardiac and extracardiac benefits in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2008; 118: 1250e8.
25. Belardinelli R., Cianci G., Gigli M. et al. Effects of trimetazidine on myocardial perfusion and left ventricular systolic function in type 2 diabetic patients with ischemic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Pharmacol* 2008; 51: 611e15.
26. Di Napoli P., Di Giovanni P., Gaeta M.A. et al. Beneficial effects of trimetazidine treatment on exercise tolerance and B-type natriuretic peptide and troponin T plasma levels in patients with stable ischemic cardiomyopathy. *Am Heart J* 2007; 154: 602.e1e5.
27. Fragasso G., Palloschi A., Puccetti P. et al. A randomized clinical trial of trimetazidine, a partial free fatty acid oxidation inhibitor, in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 992e8.
28. Fragasso G., Perseghin G., De Cobelli F. et al. Effects of metabolic modulation by trimetazidine on left ventricular function and phosphocreatine/adenosine triphosphate ratio in patients with heart failure. *Eur Heart J* 2006; 27: 942e8.
29. Di Napoli P., Taccardi A.A., Barsotti A. Long term cardioprotective action of trimetazidine and potential effect on the inflammatory process in patients with ischaemic dilated cardiomyopathy. *Heart* 2005; 91: 161e5.
30. Vitale C., Wajngaten M., Sposato B. et al. Trimetazidine improves left ventricular function and quality of life in elderly patients with coronary artery disease. *Eur Heart J* 2004; 25: 1814e21.
31. Thrainsdottir I.S., von Bibra H., Malmberg K. et al. Effects of trimetazidine on left ventricular function in patients with type 2 diabetes and heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004; 44: 101e8.
32. Rosano G.M., Vitale C., Sposato B. et al. Trimetazidine improves left ventricular function in diabetic patients with coronary artery disease: a double-blind placebocontrolled study. *Cardiovasc Diabetol* 2003; 2: 16.
33. Fragasso G., Piatti P.M., Monti L. et al. Short- and long-term beneficial effects of trimetazidine in patients with diabetes and ischemic cardiomyopathy. *Am Heart J* 2003; 146: E18. doi: 10.1097/MJT.0b013e3181d70453.
34. 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: 2164e70.
35. El-Kady T., El-Sabban K., Gabaly M. et al. Effects of trimetazidine on myocardial perfusion and the contractile response of chronically dysfunctional myocardium in ischemic cardiomyopathy: a 24-month study. *Am J Cardiovasc Drugs* 2005; 5: 271e8.
36. Brottier L., Barat J.L., Combe C. et al. Therapeutic value of a cardioprotective agent in patients with severe ischaemic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1990; 11: 207e12.
37. Sisakian H., Torgomyan A., Barkhudaryan A. The effect of trimetazidine on left ventricular systolic function and physical tolerance in patients with ischaemic cardiomyopathy. *Acta Cardiol* 2007; 62: 493e9.
38. Lopaschuk G.D. Abnormal mechanical function in diabetes: relationship to altered myocardial carbohydrate/lipid metabolism. *Coron Artery Dis* 1996; 7: 116e23.
39. Di Napoli P., Taccardi A.A. Trimetazidine: the future of cardiac function? *Future Cardiol* 2009; 5: 421e4.

*Статья напечатана в сокращении
Перевод с англ. Глеба Данина ■*