

Ю.С. Рудык, д.м.н., профессор, заведующий отделением
клинической фармакологии и фармакотерапии
ГУ «Институт терапии им. Л.Т. Малой АМН Украины», г. Харьков

Метаболическая терапия ишемической болезни сердца: шаг отчаяния или необходимый компонент терапии?



Ю.С. Рудык

На протяжении последних десятилетий сформировалось понимание метаболической регуляции на клеточном уровне. Параллельно развивались медикаментозные подходы, связанные с фармакологическим вмешательством в метаболизм миокарда. Сегодня интерес клиницистов-кардиологов к концепции метаболической защиты миокарда (кардиоцитопротекции) объясняется тем, что традиционный гемодинамический подход к лечению пациентов со стабильной стенокардией зачастую не удовлетворяет ни врача, ни самих больных: более 60% пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) оценивают качество своей жизни как неудовлетворительное или плохое; у половины больных как минимум дважды в неделю возникают приступы стенокардии покоя. В настоящее время речь идет не о замене гемодинамического подхода метаболическим, а о взаимодополняющем сочетании двух концепций, в основе которых лежат разные механизмы действия препаратов.

Что мы знаем о метаболических процессах в миокарде в норме и при ишемии?

Сердечная мышца имеет свою «топливную экономику», которая чутко реагирует на широкий спектр изменений ее окружения. Сердце «метаболически всеядно» и способно извлекать энергию из окисления свободных жирных кислот (СЖК), глюкозы, молочной кислоты (лактата) и других окисленных продуктов.

В упрощенном виде энергетический метаболизм миокарда можно описать следующим образом. Необходимое для нормального функционирования кардиомиоцитов количество АТФ образуется в митохондриях в результате последовательной цепи химических превращений с потреблением кислорода (цикл Кребса, а затем окислительное фосфорилирование), исходным субстратом для которых является ацетил-коэнзим А (ацетил-КоА). Необходимое количество ацетил-КоА образуется в основном в результате превращения СЖК и глюкозы, причем между СЖК и глюкозой как субстратами окисления существуют конкурентные отношения. В нормальных условиях доминирующим путем образования энергии в кардиомиоцитах является метаболизм СЖК, обеспечивающий синтез 60-80% всего АТФ. Глюкозозависимый путь синтеза энергии обеспечивает образование 20-40% АТФ, в том числе анаэробный гликолиз — не более 2%. Окисление глюкозы — более экономичный способ образования энергии в миокарде, поскольку для синтеза аналогичного количества молекул АТФ требуется на 10-30% меньше кислорода, чем при окислении СЖК.

При умеренно выраженной ишемии миокарда, преходящие эпизоды которой в целом характеризуют пациентов со стабильной стенокардией напряжения, наблюдается своеобразный парадокс: несмотря на дисбаланс между потребностью в кислороде и его доставкой, в кардиомиоцитах продолжает доминировать более кислородоемкий путь энергообеспечения — окисление СЖК — и подавляется аэробная утилизация глюкозы. При дальнейшем усугублении ишемии блокируется бета-окисление СЖК, а затем (в фазе, предшествующей необратимому повреждению и некрозу клетки) и анаэробный гликолиз, что означает

исчерпание резервов энергообразования. Поэтому одним из механизмов поддержания энергетического метаболизма миокарда в условиях ишемии может быть блокирование утилизации СЖК, что позволит осуществить менее кислородоемкое потребление глюкозы. Один из путей решения этой проблемы — создание лекарственных средств, подавляющих окисление СЖК ишемизированными кардиомиоцитами и тем самым переключающих энергетический метаболизм на энергетически более выгодную утилизацию глюкозы.

Какие препараты можно назвать метаболической терапией в кардиологии?

За последние десятилетия появилось несколько лекарственных средств, первичный эффект которых обусловлен влиянием на метаболические процессы: ингибиторы карнитинпальмитилтрансферазы I и/или II (этомоксир, перексиллин), блокаторы позднего натриевого тока (ранолазин) и ингибиторы длинноцепочечной 3-кетотиацил КоА-тиолазы — 3-КАТ (триметазидин).

Сегодня под метаболической терапией в кардиологии понимают улучшение энергетического метаболизма кардиомиоцита путем фармакологического управления процессами образования и переноса энергии на уровне самого кардиомиоцита без влияния на перфузию сердечной мышцы и гемодинамические параметры (ЧСС, пред- и постнагрузку).

Справедливости ради необходимо заметить, что метаболическая терапия, в основе которой лежит концепция «лучшего топлива» для более эффективной работы миокарда в условиях ишемии, пока не получила всеобщего признания. Кроме того, для большинства метаболических препаратов имеется недостаточно надлежащих доказательств их клинической эффективности у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Исключение на сегодняшний день составляют единственный оригинальный триметазидин, зарегистрированный под брендом Предуктал MR, и ранолазин, который в Украине не зарегистрирован. Действительно, Предуктал MR является первым достоверно изученным в строго спланированных исследованиях с использованием

двойного слепого плацебо-контроля препаратом с метаболическим механизмом действия. Именно поэтому триметазидин (действующее вещество Предуктала MR) рекомендован Европейским обществом кардиологов (ESC, 2006) и Американской коллегией кардиологов вместе с Американской ассоциацией сердца (ACC/АНА) для лечения ИБС, а также включен в рекомендации Ассоциации кардиологов Украины (2008) по лечению стенокардии.

Каким образом Предуктал MR оптимизирует метаболизм кардиомиоцита при ишемии?

Экспериментальные и клинические исследования показали, что Предуктал MR относится к антиангинальным препаратам, реализующим свой потенциал на уровне кардиомиоцита за счет воздействия непосредственно на ишемизированные клетки миокарда. Предуктал MR селективно ингибирует 3-КАТ — фермент, катализирующий последний этап цепи реакций бета-окисления СЖК. Подавление бета-окисления СЖК делает окисление углеводов (глюкозы) основным источником энергии. Поскольку для окисления глюкозы требуется меньше молекул кислорода, чем для окисления СЖК, создаются предпосылки для возрастания энергетической устойчивости клетки к условиям ишемии.

Наряду с этим происходит активация включения пировиноградной кислоты в цикл Кребса — подавляется превращение последней в молочную кислоту, в результате чего уменьшается внутриклеточный ацидоз. Кроме того, уменьшается накопление внутри клетки ионов натрия и кальция, улучшается сократимость ишемизированного миокарда и уменьшается выраженность пост-ишемической дисфункции левого желудочка.

Антиоксидантные свойства оригинального триметазидина обусловлены уменьшением продукции свободных радикалов, тем самым предупреждается их цитотоксическое действие. Одним из проявлений антиоксидантных эффектов оригинального триметазидина может быть угнетение под его влиянием миграции нейтрофилов (активных продуцентов свободных радикалов) в зону реперфузионного повреждения.

Имеются свидетельства протекторных свойств оригинального триметазидина в отношении перекисного окисления липопротеидов низкой плотности и свободнорадикального повреждения ДНК.

На экспериментальной модели ишемии-реперфузии описана способность Предуктала MR увеличивать активность супероксиддисмутазы и снижать индекс апоптоза кардиомиоцитов.

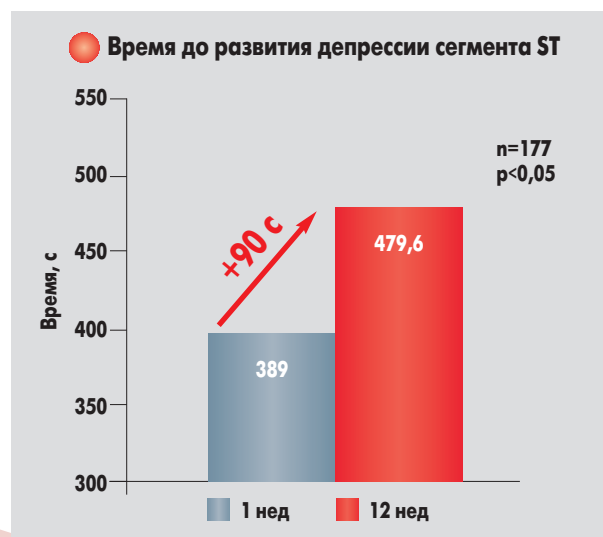
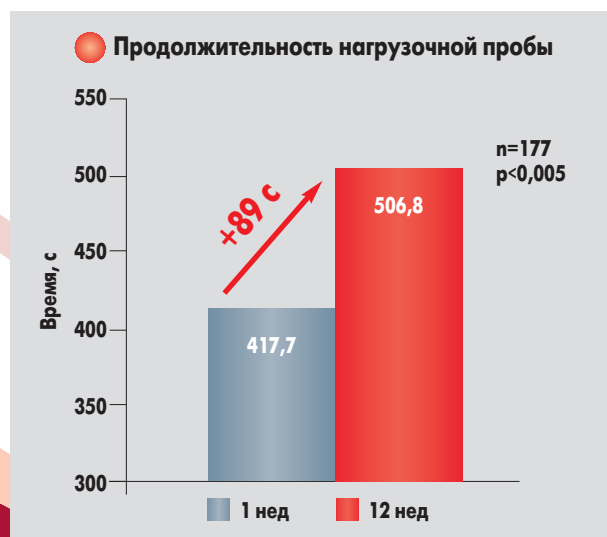
Влияет ли фармакокинетика препарата на его клиническую эффективность?

Фармакокинетика (от греч. pharmakon — лекарство и kinetikos — приводящий в движение) изучает процессы, происходящие с лекарственным средством в организме: всасывание, экскреция (выведение), распределение и метаболизм. Именно фармакокинетика содействует решению проблемы эффективности и безопасности лекарства, что важно как для практикующего врача, так и для пациента.

Ярким примером повышения клинической эффективности лекарственного средства путем усовершенствования его фармакокинетики является лекарственная форма Предуктала с модифицированным высвобождением (Предуктал MR). Во-первых, Предуктал MR по сравнению с короткодействующей формой 20 мг обеспечивает более высокую (на 31%) минимальную эффективную плазменную концентрацию препарата. При этом значительно уменьшены колебания концентрации активного вещества на протяжении суток, что гарантирует более выраженную антиангинальную защиту. Во-вторых, непрерывное поступление действующего вещества Предуктала MR в кровь позволяет в среднем на 7 ч увеличить эффективную концентрацию препарата по сравнению с короткодействующей формой, что обеспечивает стабильный антиишемический эффект и кардиопротекцию на протяжении 24 ч. В-третьих, благодаря оптимизированному фармакокинетическому профилю возросла эффективность Предуктала MR в ранние утренние часы, когда риск сердечно-сосудистых осложнений наиболее высок, — многие пациенты лишены защиты именно в этот опасный период. По статистике, в период с 6 до 12 ч риск развития инфаркта миокарда повышается на 40%, инсульта — на 49%, внезапной смерти — на 29%. Также важно подчеркнуть лучшую приверженность больных к проводимому лечению Предукталом MR ввиду удобного режима дозирования.

Что же касается терапевтической эффективности Предуктала MR, то именно она лежит в основе концепции метаболической терапии

Рис. Высокая антиишемическая эффективность терапии Предукталом MR в сочетании с гемодинамическим препаратом (бета-адреноблокатором или нитратом) доказана по всем параметрам пробы с нагрузкой¹



1. Chazov E. et al. Trimetazidine in Aghina Combination Therapy - The TACT Study: Trimetazidine vs Conventional Treatment in patients with stable angina pectoris in a Randomized, Placebo-Controlled, Multicenter Study. Am J Therapeutic 2005; 12 (1).

ИБС. Применение Предуктала MR дополнительно к стандартной терапии позволяет существенно улучшить метаболическое состояние миокарда не только у больных ИБС, но и у пациентов с сопутствующими сахарным диабетом, дисфункцией левого желудочка (ЛЖ), а также у лиц пожилого возраста и тех, кто перенес ангиопластику или шунтирование коронарных артерий.

Как назначение оригинального препарата для метаболической терапии ИБС или его генерика может повлиять на результат терапии?

Для ответа на этот вопрос необходима дополнительная информация, на основе которой врач сможет принять правильное решение.

Согласно современным представлениям соответствие генерика и препарата-бренда основывается на трех важнейших компонентах: фармацевтическая, фармакокинетическая и терапевтическая эквивалентность. При оценке фармакокинетической эквивалентности (или биоэквивалентности), которая исследуется у здоровых добровольцев, сопоставляются особенности всасывания и распределения лекарств в организме человека.

Важную роль в безопасности применения генерических средств играют вспомогательные вещества. Требования к ним должны быть такими же, как и к активной субстанции. Любое изменение в составе наполнителей или оболочки лекарства может существенно изменить качество препарата и его биодоступность, привести к токсическим или аллергическим реакциям. Нельзя говорить о биоэквивалентности препаратов, если не известно наверняка, где и как произведено лекарственное средство. Бессмысленно заниматься вопросами биоэквивалентности, равно как и другими клиническими испытаниями, если качество препаратов от серии к серии не сохраняется. Все генерики должны иметь доказанную биоэквивалентность, поскольку теоретически только биоэквивалентные лекарственные препараты могут обладать сходной клинической эффективностью и аналогичным профилем безопасности. Определение биоэквивалентности лекарственных средств считается основным критерием медико-биологического контроля качества генерических препаратов в странах ЕС, США, Российской Федерации и др.

Согласно FDA терапевтически эквивалентными считаются препараты, удовлетворяющие следующие общие требования: 1) доказана их эффективность и безопасность; 2) они фармацевтически эквивалентны (содержат одинаковое количество идентичных активных ингредиентов в одинаковой лекарственной форме и предназначены для одного способа введения, а также удовлетворяют требованиям по силе действия, качеству, чистоте и идентичности); 3) являются биоэквивалентными (то есть нет известных или потенциальных проблем с биоэквивалентностью, и они соответствуют стандарту *in vitro*; если же определенные или потенциальные проблемы имеются, то они могут быть устранены); 4) имеются адекватные указания в инструкции; 5) произведены в соответствии с требованиями GMP.

Необходимо признать, что в странах ЕС и в США многие специалисты ставят под сомнение фармакокинетическую эквивалентность как единственный способ оценки взаимозаменяемости лекарств. Согласно европейским требованиям и регламенту FDA отдельные показатели фармакокинетики могут отличаться до 20%. Считается, что колебания концентрации активного компонента в плазме крови в пределах от -20% до +25% клинически не значимы, однако у пациентов пожилого возраста или других уязвимых групп больных даже такие незначительные изменения концентрации лекарственного вещества могут увеличивать риск развития как побочных эффектов, так и непрогнозируемых клинических результатов.

Кроме того, индивидуальные особенности метаболизма могут влиять на результаты теста биоэквивалентности, выполненного в небольшой группе добровольцев, соблюдавших сходную диету, и для реальных клинических условий эти результаты могут оказаться неадекватными. Следует также иметь в виду, что в реальной клинической практике генерические препараты получают пациенты разного возраста, пола, массы тела, часто страдающие сопутствующей патологией и принимающие в связи с этим определенное лечение. В такой ситуации фармакокинетические свойства брендовых и генерических лекарственных средств в силу существования между ними даже небольших химических различий могут существенно различаться.

На практике нередко наблюдается ситуация, когда купирующая терапия, осуществляемая чаще всего в стационаре, проводится оригинальным

лекарственным средством. В дальнейшем после выписки пациент в силу «экономических» соображений нередко заменяет этот препарат генериком. В свете представленных выше данных, очевидно, что такая замена возможна лишь при наличии уверенности в фармацевтической, фармакокинетической и терапевтической эквивалентности оригинального и воспроизведенного лекарственных средств.

Имеются сообщения о том, что появление на фармацевтическом рынке воспроизведенных лекарственных средств не всегда ведет к снижению прямых затрат здравоохранения. По мнению главного клинического фармаколога МЗ РФ, профессора Ю.Б. Белоусова, практика, сложившаяся в РФ, которая разрешает медицинское применение генерика на основании данных только его биоэквивалентности, неверна. Для определения терапевтической эквивалентности необходимо проведение как ограниченных, так и крупных клинических исследований эффективности генерика при конкретном заболевании и изучение сравнительной эффективности оригинального и воспроизведенного препаратов с использованием четких конечных критериев. Терапевтическая эквивалентность означает и организацию исследований профиля безопасности генериков с интенсивным мониторингом в течение 5 лет после регистрации нежелательных эффектов. Таким образом, терапевтическая эквивалентность является важным требованием взаимозаменяемости лекарственных препаратов.

Очевидно, что оригинальные препараты всегда будут противопоставляться генерическим. Их конкуренция на фармацевтическом рынке должна базироваться на строгом соблюдении требований к качеству производства как оригинальных, так и воспроизведенных лекарственных средств, на результатах анализов биоэквивалентности, а также данных клинических исследований. Поэтому использование генерических триметазидинов в клинической практике должно основываться на доступных практикующим врачам ясных указаниях на фармацевтическую, фармакокинетическую и, самое главное, терапевтическую эквивалентность генерика оригинальному Предукталу MR.

На что следует обратить внимание, говоря о высокой клинической эффективности метаболического препарата в кардиологии?

Клиницисту при назначении метаболической терапии важно учитывать «первично метаболические» эффекты, выраженность антиангинального действия, возможность использования в комбинации, доказанную эффективность у различных групп пациентов с ИБС.

Следует отметить, что Предуктал MR оказывает терапевтическое действие без влияния на ЧСС и АД, что отражает «первично метаболическую» природу его влияния на миокард. Важно, что по выраженности антиангинального эффекта оригинальный триметазидин сопоставим с бета-адреноблокаторами и антагонистами кальция (референтными препаратами в исследованиях были пропранолол и нифедипин). У пациентов со стабильной стенокардией напряжения Предуктал MR достоверно увеличивает порог возникновения ангинозной боли и ЭКГ-признаков ишемии (по данным велоэргометрической пробы) как при назначении в монотерапии, так и в комбинации с бета-адреноблокатором (рис.) или блокатором кальциевых каналов.

Достоверное антиангинальное действие оригинального триметазидина доказано также у пациентов со стенокардией, имеющих высокий риск сердечно-сосудистых осложнений: больных пожилого возраста, с сопутствующим сахарным диабетом, ранее выполненной реваскуляризацией ЛЖ, так и у более тяжелых пациентов — с дисфункцией ЛЖ или сердечной недостаточностью (СН).

В многочисленных исследованиях, проведенных у пациентов с ИБС и систолической дисфункцией ЛЖ, применение Предуктала MR сопровождалось достоверным улучшением их клинико-функционального статуса в виде снижения класса по NYHA, увеличения фракции выброса (ФВ) ЛЖ, стандартного показателя качества жизни. В недавно проведенном рандомизированном исследовании обнаружено статистически достоверное увеличение выживаемости ($p < 0,0001$) пациентов с СН, принимавших оригинальный триметазидин, по сравнению с группой больных, получавших только стандартную терапию.

Таким образом, Предуктал MR обладает 4 основными преимуществами при лечении пациентов с ИБС.

- Доказанный «первично метаболический» механизм действия обеспечивает антиишемическую эффективность как при монотерапии, так и в комбинации с гемодинамически активными антиангинальными препаратами.

- Антиангинальный и антиишемический эффекты сохраняются при минимальном уровне концентрации препарата в плазме крови.

- Препарат характеризуется хорошей переносимостью и благоприятным профилем безопасности.

- Предуктал MR обладает кардиопротекторным эффектом у более тяжелых больных ИБС, таких как пациенты с коронарной СН, или в особых клинических ситуациях.

Речь идет о назначении Предуктала MR, во-первых, пациентам со стенокардией и гипотензией, — это возможно и безопасно. Сегодня никто не ставит под сомнение необходимость применения нитропрепаратов, бета-адреноблокаторов и антагонистов кальция в комплексном лечении ИБС. Вместе с тем комплексная терапия указанными препаратами не всегда является оптимальной. Известно, что комбинация двух или более лекарств с гемодинамическими механизмами действия незначительно эффективнее монотерапии одним из этих препаратов. В то же время снижение артериального давления при такой комбинации является классической проблемой, особенно у гипотензивных пациентов. В подобных случаях препаратом выбора является Предуктал MR, не влияющий на показатели центральной гемодинамики.

Во-вторых, Предуктал MR эффективно защищает кардиомиоциты от ишемии при стенокардии Принцметала. Она характеризуется развитием приступа стенокардии без видимой связи с факторами, ведущими к повышению потребности миокарда в кислороде; возникает в покое, как правило, в ночное время или в ранние утренние часы (с 4 до 9 ч); обусловлена локальным спазмом коронарного сосуда. Болевой синдром обычно более продолжителен и интенсивен, чем при стенокардии напряжения. Стенокардия Принцметала встречается в клинической практике относительно редко, но тяжелые приступы этой болезни могут привести к развитию инфаркта миокарда или внезапной смерти. Основой медикаментозной терапии больных вазоспастической стенокардией являются блокаторы медленных кальциевых каналов, устраняющие коронарораспизм. Предпочтительнее

использовать антагонисты кальция пролонгированного действия. Для профилактики приступов вазоспастической стенокардии Принцметала можно применять нитраты пролонгированного действия. При этом следует помнить, что в большинстве случаев необходимо принимать нитраты в вечернее время, а не утром или днем, как при стабильной стенокардии напряжения. Возможна комбинация ретардных форм нитратов с одним или даже двумя блокаторами медленных кальциевых каналов. Важно, что в отличие от больных стабильной стенокардией напряжения у пациентов со стенокардией Принцметала бета-адреноблокаторы могут резко ухудшить состояние. Однако ишемические изменения сохраняются практически у всех пациентов. В такой ситуации, особенно при сочетании вазоспастической стенокардии со стенокардией напряжения, Предуктал MR в комбинации с антагонистом кальция обеспечивает хорошую защиту от ишемии.

В-третьих, Предуктал MR может быть назначен пациентам с коронарным синдромом Х. Для этого синдрома характерны наличие стенокардии, положительный нагрузочный тест и ангиографически неизмененные коронарные артерии. В показаниях к назначению Предуктала MR коронарный синдром Х, или «микрососудистая стенокардия», не указан. В то же время было проведено специально спланированное 6-месячное исследование среди пациентов, страдающих этим клиническим синдромом, которое показало значительное увеличение толерантности к физической нагрузке (по данным тредмил-теста) и снижение количества приступов стенокардии после 6 мес приема Предуктала MR.

Выбор схемы лечения — всегда непростая задача. Накопленные к настоящему времени научные знания свидетельствуют о том, что применение Предуктала MR дополнительно к гемодинамической терапии позволяет повысить эффективность проводимой антиангинальной терапии, существенно улучшить функциональное состояние миокарда, повысить качество жизни больных ИБС. Назначение оригинального Предуктала MR даст врачу и пациенту уверенность в высокой клинической эффективности, которую гарантируют многолетний успешный опыт клиницистов во всем мире и обширная доказательная база.

3

ПЕРВЫЙ 3-КАТ-ИНГИБИТОР

ПРЕДУКТАЛ® MR

Триметазидин 35 мг
Таблетки с модифицированным высвобождением

2 таблетки в день

Единственный миокардиальный цитопротектор, рекомендованный Европейским обществом кардиологов¹ и Ассоциацией кардиологов Украины²

Уменьшает количество приступов стенокардии³
Повышает физическую активность⁴ и качество жизни³

2 таблетки в день

Необходимый компонент лечения ИБС

Официальный партнер Ассоциации кардиологов Украины. Мировой лидер исследовательских и образовательных программ в кардиологии

www.servier.ua

Сервье-Украина: г. Киев, ул. Воробьей, 24. Тел.: (044)490-34-41. NUA/3704/02/01 За полную информацию обратитесь к инструкции для медицинского использования

1. ESC guidelines on the management of stable angina pectoris. Eur Heart J. 2006;27:1341-1381. 2. «Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування». Київ: 3. Glezer MG, Deev AD. Eur Heart J 2007; 28 (Abstr Suppl):770. 4. G Fragasso et al. J Am Col Cardiol. 2006;48:922-8.