

Роль миокардиальной цитопротекции у пациентов с ишемической болезнью сердца

В настоящее время препараты метаболического и цитопротекторного действия занимают важное место в фармакотерапии ишемической болезни сердца (ИБС). Одним из возможных путей цитопротекции является торможение окисления свободных жирных кислот. Таким свойством обладает Предизин (триметазидин) производства «Гедеон Рихтер». Помимо доказанной эффективности, переносимости и хорошего качества, Предизин обладает еще одним достоинством – доступной ценой, что имеет немаловажное значение для жителей нашей страны.

ИБС – одна из основных причин смертности населения в экономически развитых странах. В лечении данного заболевания применяются различные антиангинальные препараты, которые способны уменьшать нагрузку на сердце, увеличивать коронарный кровоток. Несмотря на то что эти средства воздействуют на гемодинамические параметры, они не влияют на использование миокардом кислорода. Кроме того, во многих случаях применение антиангинальных препаратов ограничено противопоказаниями и побочными эффектами.

Наряду со стандартной терапией ИБС с применением β-адреноблокаторов, нитратов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина свою эффективность подтвердил метод, основанный на изменении метаболизма клеток миокарда в целях их защиты от ишемии. К средствам метаболической терапии относят препараты, улучшающие энергетический метаболизм кардиомиоцита без влияния на перфузию сердечной мышцы и гемодинамические показатели.

Соединения, оптимизирующие утилизацию кислорода и обмен энергетических субстратов в кардиомиоцитах, получили название миокардиальных цитопротекторов, из них наиболее изученным является триметазидин. Антиишемическое действие последнего основано на переключении энергоснабжения миокарда с жирных кислот на аэробный гликолиз и ограничении ацидоза. Препарат еще называют метаболическим модулятором, поскольку он обеспечивает энергетическую устойчивость кардиомиоцитов в условиях ишемии.

Следует отметить, что, несмотря на большое количество экспериментальных данных, свидетельствующих о позитивном действии тех или иных метаболических средств, надлежащие доказательства клинической эффективности у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в отношении большинства препаратов отсутствуют. Достоверные доказательства антиангинального и антиишемического эффектов триметазидина получены в многочисленных двойных слепых плацебо контролируемых исследованиях.

На сегодняшний день триметазидин является зарегистрированным в Европе антиангинальным средством метаболического действия, и результаты его клинических испытаний позволили экспертам Европейского общества кардиологов (ESC) официально рекомендовать его в качестве препарата для лечения пациентов со стабильной стенокардией.

Механизм действия триметазидина

Триметазидин – препарат с антиишемическим действием, является производным пиперазина. Механизм действия триметазидина заключается в селективной блокаде митохондриальной 3-кетоацил-КоА-тиолазы (3-КАТ) и, возможно, карнитин пальмитоилтрансферазы-1 (CPT-1), что позволяет уменьшить окисление жирных кислот и увеличивает использование глюкозы.

Триметазидин активирует процессы гликолиза (анаэробное расщепление глюкозы до лактата) и окислительного декарбоксилирования (аэробное окисление в цикле Кребса). В условиях дефицита кислорода назначение триметазидина приводит к восстановлению сопряжения между гликолизом и окислительным декарбоксилированием, уменьшению внутриклеточного ацидоза, увеличению количества пирувата, трансформирующегося в ацетил-КоА, что в конечном итоге способствует возрастанию продукции АТФ.

Таким образом, препарат осуществляет синтез большего количества молекул АТФ на одну потребляемую молекулу кислорода, улучшая баланс между потребностью миокарда в кислороде и его поступлением. Это составляет основу антиишемического действия. Кроме того, триметазидин активно участвует в утилизации жирных кислот, стимулируя обмен фосфолипидов в сарколемме. Следствием этого является снижение содержания свободных жирных кислот и создание благоприятных условий для восстановления структурной целостности клеточных мембран.

Важным эффектом триметазидина является устранение ацидоза и снижения уровня внутриклеточного кальция, которые типичны для ишемии, гипоксии. Препарат устраняет дисфункцию эндотелиальных клеток и кардиомиоцитов, что обеспечивает защиту миокарда от некроза и апоптоза. Также известно о способности данного средства уменьшать повреждение мембран свободными радикалами.

Результаты клинических исследований и многолетний опыт применения триметазидина в клинической практике свидетельствуют о его хорошей переносимости. Даже при длительном применении препарата не зарегистрировано характерных для других средств, тормозящих окисление жирных кислот, побочных эффектов в виде развития липотоксичности или гипертрофии стенок миокарда. Кроме того, в отличие от традиционных антиангинальных препаратов триметазидин не увеличивает риск артериальной гипотензии, брадикардии, нарушений проводимости и усугубления сердечной недостаточности (СН).

Предизин оказывает положительное влияние на миокард в условиях ишемии:

- препятствует истощению энергетических ресурсов в сердечной мышце;
- снижает накопление свободных радикалов и недоокисленных продуктов обмена в миокарде;
- уменьшает внутриклеточный ацидоз;
- снижает содержание ионов натрия и кальция в кардиомиоцитах;
- улучшает обмен мембранных фосфолипидов в условиях ишемии и реперфузии;
- снижает пассивную проницаемость и текучесть мембран;
- уменьшает активность аденилатциклазы тромбоцитов, тем самым препятствуя тромбообразованию в артериях сердца;
- повышает устойчивость мембран к повреждениям и др.

Препарат легко проникает через клеточные мембраны, так как находится в неионизированном состоянии при физиологических значениях pH. Биодоступность триметазидина составляет около 90%, эффективность не зависит от приема пищи. Согласно результатам анализа исследования PRIMA, триметазидин одинаково эффективен у мужчин и женщин, что позволяет рекомендовать данный цитопротектор всем пациентам с ИБС независимо от пола.

Препарат с клинически значимой эффективностью

Результаты многочисленных клинических исследований, а также многолетний клинический опыт показали, что препарат обладает выраженным антиишемическим и антиангинальным действием у многих больных ИБС. Доказано, что его прием почти в 2 раза уменьшает частоту приступов стенокардии у пациентов и их потребность в нитроглицерине, при этом увеличивает толерантность больных к физической нагрузке и улучшает качество их жизни.

Изучение антиангинального действия триметазидина и сравнение его эффективности с другими препаратами, используемыми в лечении ИБС, проводили в большом количестве исследований. В одном из первых экспериментов J. Passeron назначил 54 пациентам со стабильной стенокардией триметазидин в дозе 60 мг/сут в течение 2 нед. Такая терапия достоверно уменьшала частоту возникновения приступов стенокардии и количество принятых таблеток нитроглицерина при отсутствии каких-либо изменений параметров гемодинамики или развития выраженных побочных эффектов.

В 1990 г. P. Sellier отметил позитивное влияние триметазидина на толерантность к физической нагрузке у больных ИБС. В том же году было проведено рандомизированное двойное слепое исследование с участием 39 пациентов со стабильной стенокардией напряжения. Участникам в течение двух 6-недельных периодов назначали триметазидин в дозе 60 мг/сут или нифедипин 40 мг/сут. Было показано, что триметазидин не уступает по эффективности нифедипину, улучшая в такой же степени клиническое состояние больных и их толерантность к физической нагрузке, более того, в отличие от блокатора кальциевых каналов триметазидин не влиял на частоту сердечных сокращений и не снижал артериальное давление у пациентов.

В исследовании Trimetazidine European Multicenter Trial (TEMS) сравнивали антиангинальную эффективность триметазидина 60 мг/сут и β-адреноблокатора пропранолола 120 мг/сут у больных со стабильной стенокардией напряжения. В результате 3-месячной монотерапии в обеих группах пациентов в одинаковой степени уменьшилось количество приступов стенокардии; также было отмечено сопоставимое увеличение продолжительности нагрузочной пробы и времени до появления депрессии сегмента ST. L. Detry и соавт. также установили, что при лечении триметазидином в отличие от пропранолола статистически достоверно снижается количество эпизодов ишемии миокарда в ранние утренние часы – период максимального риска развития инфаркта миокарда и внезапной коронарной смерти. В одном из последних метаанализов (218 клинических испытаний с участием более 19 тыс. пациентов) было показано, что триметазидин не уступает

по эффективности другим антиангинальным препаратам, которые не урежают частоту сердечных сокращений.

В недавнем метаанализе рандомизированных контролируемых исследований была изучена эффективность применения триметазидина в качестве монотерапии стенокардии. Оценка проводилась при помощи инструментальных методов исследования, в том числе эхокардиографии и радионуклидной ангиографии. Было показано, что триметазидин значительно улучшает функцию миокарда, в том числе у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом (СД).

Таким образом, триметазидин является препаратом метаболического действия, сопоставимым по антиангинальному эффекту с β-адреноблокаторами, блокаторами кальциевых каналов и нитратами (В.В. Косарев, С.А. Бабонов, 2010).

Поскольку механизм действия триметазидина отличается от такового антиангинальных средств с гемодинамическими эффектами, его применение в комбинации с другими препаратами этой группы позволяет воздействовать на различные звенья патогенеза ишемии миокарда (потребность миокарда в кислороде, его доставку и утилизацию), что не только повышает эффективность терапии, но и уменьшает вероятность развития побочных эффектов.

Еще в 1995 г. было проведено многоцентровое плацебо контролируемое исследование с участием 67 пациентов со стабильной стенокардией напряжения, у которых предшествующее лечение дилтиаземом в дозе 180 мг/сут было недостаточно эффективным. Участников рандомизировали на две группы: пациентам 1-й группы назначали комбинированную терапию дилтиаземом и триметазидином в дозе 60 мг/сут, 2-й – вместо триметазидина назначали плацебо. Было установлено, что через 6 мес комбинированного лечения у 87,5 и 78% больных 1-й и 2-й групп соответственно на 25% уменьшилось количество приступов стенокардии и количество принимаемых таблеток нитроглицерина в сравнении с предшествующей монотерапией дилтиаземом. Кроме того, у пациентов, принимавших дилтиазем и триметазидин, толерантность к физической нагрузке уже через 1 мес была значительно выше, чем у получавших дилтиазем и плацебо. В другом исследовании было показано, что триметазидин не только повышает толерантность к нагрузке, но и существенно уменьшает частоту ангинозных приступов у больных стабильной стенокардией, принимавших дилтиазем. Аналогичные результаты были получены у пациентов, которым был назначен нифедипин.

В многоцентровом исследовании TRIMPOL I триметазидин назначали в дополнение к стандартной терапии стенокардии с применением нитратов, β-адреноблокаторов, блокаторов кальциевых каналов. Через 4 нед лечения у больных было отмечено значительное улучшение результатов нагрузочного теста, а также существенное уменьшение потребности в нитроглицерине.

В испытании Trimetazidine in patients with Angina in Combination Therapy (TACT) применение триметазидина в дополнение к стандартной терапии стабильной стенокардии напряжения приводило к значительному улучшению клинических симптомов заболевания и повышению толерантности к физической нагрузке. Исследование ПАРАЛЛЕЛЬ показало, что добавление триметазидина

к β-адреноблокаторам приводит к достоверно более выраженному антиангинальному эффекту по сравнению с таковым при применении нитрата длительного действия.

Следовательно, результаты двойных слепых плацебо контролируемых испытаний подтверждают целесообразность применения триметазидина в составе комбинированной терапии стабильной стенокардии напряжения.

В исследовании TRIMPOL II оценивалась эффективность триметазидина в лечении пациентов, перенесших ангиопластику или хирургическую реваскуляризацию. Было показано, что использование триметазидина в течение 12 мес улучшает переносимость физических нагрузок, увеличивая период до появления приступов стенокардии. В свою очередь, у больных в группе триметазидина существенно снизилась потребность в нитратах по сравнению с пациентами в группе плацебо.

Применение триметазидина целесообразно не только у больных, перенесших процедуры реваскуляризации, но и у лиц, которым планируется проведение этого вмешательства. В частности, это было подтверждено в двойном слепом плацебо контролируемом исследовании с участием пациентов с ИБС, которым планировали проведение аортокоронарного шунтирования (АКШ). Применение триметазидина в дозе 20 мг/сут на протяжении 3 нед перед АКШ, а также добавление препарата в кардиоплегический раствор достоверно снижали степень повышения концентрации малонового диальдегида в коронарном синусе, а также улучшали фракцию выброса левого желудочка (ЛЖ).

В 2010 г. было проведено мультицентровое рандомизированное контролируемое исследование с включением пациентов со стабильной или нестабильной стенокардией (n=101), которые подвергались чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ). Все участники были рандомизированы на две группы: больным 1-й группы назначали триметазидин в дозе 20 мг 3 р/сут в течение 5±2 дней до коронарной ангиографии и в нагрузочной дозе 60 мг за 30 мин до ЧКВ, затем в стандартной дозе в течение 4 нед после операции (n=54); больным 2-й группы – плацебо. Было показано, что триметазидин снижал частоту приступов стенокардии и степень миокардиального повреждения во время ЧКВ, а впоследствии улучшал фракцию выброса ЛЖ.

Также проводилось изучение эффективности триметазидина у пациентов с острым инфарктом миокарда (ИМ). Например, в обширном многоцентровом рандомизированном плацебо контролируемом клиническом исследовании European Myocardial Infarction Project – Free Radicals (EMIP-FR) триметазидин назначали пациентам с острым ИМ, как получавшим, так и не получавшим тромболитическую терапию. Было показано, что лечение триметазидином по сравнению с плацебо сопровождается значительным снижением у больных количества дискинетиических сегментов в зоне инфаркта. В другом исследовании пациентам с острым ИМ передней стенки, госпитализированным в течение первых 4 ч после появления симптомов, триметазидин назначали в дозе 40 мг за 15 мин до тромболитика и затем в дозе 20 мг каждые 8 ч. Было отмечено, что у больных в группе триметазидина достоверно уменьшилась пиковая концентрация креатинфосфокиназы и время ее нормализации, конечный систолический объем ЛЖ, а также частота возникновения реперфузионных аритмий. Антиаритмический эффект препарата у пациентов после восстановления коронарного кровотока также был отмечен в исследовании S.L. Paradopoulos. Подобное действие

триметазидина ученые объясняют уменьшением электрической нестабильности миокарда, а также воздействием лекарственного средства на вегетативную регуляцию ритма сердца.

Оценке эффективности назначения триметазидина в качестве вспомогательной терапии пациентам с острым ИМ было посвящено еще одно рандомизированное испытание (n=60). Участники были разделены на группу лечения данным препаратом в дозе 60 мг в течение 2 нед и группу плацебо. Было отмечено, что триметазидин ускоряет время исчезновения элевации сегмента ST и улучшает клиническое состояние больных.

Огромное количество проведенных исследований триметазидина было посвящено оценке его эффективности у пациентов с СН. Одно из первых таких экспериментов было проведено L. Brottier и соавт. в 1990 г. Это было двойное слепое рандомизированное клиническое испытание по изучению эффективности терапии триметазидином в дозе 60 мг/сут в сравнении с таковой плацебо в течение 6 мес у 20 больных с тяжелой СН III-IV классов по NYHA. Было отмечено, что триметазидин достоверно уменьшает выраженность одышки – основного симптома СН. Кроме того, фракция выброса ЛЖ у пациентов в группе триметазидина увеличилась в среднем на 9,3%, тогда как в группе плацебо снизилась на 15,6% (p=0,018).

В 1998 г. было проведено еще одно небольшое клиническое исследование, в котором подтверждено протекторное влияние триметазидина на миокард в условиях ишемии, который состоял не только в продлении времени инфузии и увеличении суммарной дозы добутина до появления ишемических асинергий ЛЖ, но и в повышении индекса сократимости ЛЖ в состоянии покоя и на пике пробы с добутином. Триметазидин может улучшать функцию эндотелия при СН и за счет увеличения продукции эндотелием оксида азота.

После 2001 г. количество исследований, посвященных изучению различных аспектов применения триметазидина при хронической СН, увеличилось. В одном из таких исследований было показано, что добавление данного препарата к стандартной терапии хронической СН и его последующий прием в течение 6 мес пациентами пожилого возраста с ИБС и систолической дисфункцией ЛЖ позволяет увеличить фракцию выброса ЛЖ с 29 до 44%, тогда как у участников из группы плацебо этот показатель снижался. Аналогичные результаты были получены еще в нескольких исследованиях. Положительное действие триметазидина было отмечено в двух работах у больных с систолической хронической СН и сопутствующим СД.

В наиболее масштабном на сегодняшний день клиническом исследовании триметазидина при коронарогенной систолической дисфункции ЛЖ у пациентов с ангиографически подтвержденной ИБС применение триметазидина в течение 2 лет приводило к увеличению фракции выброса ЛЖ на 23% при отсутствии существенных изменений таковой в группе плацебо (p<0,0001). В метаанализе 17 рандомизированных клинических исследований, в которых приняли участие более 950 больных, было отмечено, что триметазидин не только улучшает фракцию выброса ЛЖ, снижает конечносистолический объем ЛЖ, но и значительно снижает показатели общей смертности, кардиоваскулярной заболеваемости и госпитализации по причине заболеваний сердца у пациентов с СН. Добавление триметазидина к стандартной терапии хронической СН признано не только целесообразным с клинической точки зрения, но и экономически выгодным.

Существуют данные, подтверждающие благоприятное воздействие триметазидина у больных диабетической кардиомиопатией. Считают, что раннее назначение данного препарата пациентам с СД позволяет снизить вероятность возникновения кардиомиопатии и, следовательно, СН, а также улучшить долгосрочный прогноз таких больных. Итальянские ученые в 2009 г. провели рандомизированное плацебо контролируемое исследование с участием 47 пациентов пожилого возраста с ишемической дилатационной кардиомиопатией и показали, что добавление триметазидина к стандартной терапии приводит к значительному улучшению клинического состояния и качества жизни таких больных.

Результаты этих и других испытаний представляют все новые и новые доказательства позитивного действия триметазидина, открывая новые перспективы его применения в клинической практике.

На сегодняшний день доказана целесообразность назначения триметазидина в составе комбинированной антиангинальной терапии. Препарат эффективен в лечении ИБС у пациентов:

- со стенокардией напряжения, в том числе при недостаточном терапевтическом эффекте или непереносимости гемодинамических антиангинальных препаратов;
- пожилого и старческого возраста;
- при наличии сопутствующих заболеваний (СД, синдрома слабости синусового узла и др.);
- с хронической СН и систолической дисфункцией ЛЖ, независимо от наличия у больных ангинозного синдрома;
- до и после процедуры реваскуляризации;
- с дилатационной кардиомиопатией и ишемического и неишемического генеза;

- с острым ИМ или нестабильной стенокардией.

Предизин — высокое качество и доступная цена

Одним из наиболее качественных препаратов триметазидина является Предизин венгерской компании «Гедеон Рихтер». Высокое качество данного средства и его доступная цена позволили врачам многих стран широко применять его в клинической практике, накопив большой позитивный опыт. Также важно отметить, что Предизин — это триметазидин с модифицированным высвобождением, что позволяет принимать его два раза в сутки. Двукратный прием препарата повышает вероятность высокой приверженности пациента к терапии.

Еще одно достоинство Предизина — его доказанная биоэквивалентность по отношению к оригинальному препарату. Это говорит о том, что концентрация в крови оригинального и генерического средства в определенные моменты после его введения здоровым добровольцам совпадает. Положительные результаты исследований биоэквивалентности дают основания ожидать сопоставимую эффективность Предизина и оригинального препарата триметазидина, при этом терапия Предизином является более доступной, чем лечение оригинальным препаратом.

Таким образом, Предизин — это триметазидин от европейского производителя, с удобным для пациента двукратным приемом и высокой эффективностью, имеющий доступную стоимость.

Список литературы находится в редакции.

Подготовила **Ольга Татаренко**



ПРЕДИЗИН®
Триметазидин

Лише 2 таблетки на день

Покращення якості життя

Підвищення толерантності до фізичних навантажень

Попередження ускладнень ішемічної хвороби серця

Альтернативна енергія для серця

ПРЕДИЗИН® 35 мг
60 таблеток пролонгованої дії