

Обзор научных данных

Нагрузочная доза триметазида¹ защищает миокард от повреждения после чрескожного коронарного вмешательства

Обзор научных данных по материалам Bonello L., Sbragia P., Amabile N. et al. Protective effect of an acute oral loading dose of trimetazidine on myocardia injury following percutaneous coronary intervention. Heart. 2007 Jun; 93 (6): 7037. Epub 2007 May 8.

Бессимптомное перипроцедурное повреждение миокарда играет важную прогностическую роль после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). При этом степень повышения уровня сердечного тропонина Ic (сTnI) прямо коррелирует с необратимым повреждением миокарда по данным кардиоваскулярной магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Триметазидин (Прим. редактора: в Украине оригинальный триметазидин, оценка которого проходила в данном исследовании, зарегистрирован под торговым названием Предуктал MR, производитель Сервье, Франция) — антиишемический препарат, который действует на клеточном уровне, селективно ингибируя 3-кетоацилкоэнзим А-тиолазу — фермент, катализирующий заключительный этап окисления жирных кислот. Назначение триметазида приводит к смене предпочтительного энергетического субстрата, в результате чего происходит частичное подавление окисления жирных кислот и активируется окисление глюкозы. В клинических исследованиях установлено, что в условиях ишемии миокарда, в частности при остром инфаркте миокарда, триметазидин оказывает кардиопротекторные эффекты. По данным Kober и соавт. [9], триметазидин уменьшает допроцедурную ишемию в клетках миокарда, на что указывали соответствующие изменения длительности и амплитуды элевации сегмента ST во время ЧКВ. Целью настоящего исследования было изучить протекторный эффект нагрузочной дозы триметазида, назначаемой перорально, в отношении постпроцедурного повреждения миокарда, оцениваемого по частоте и уровню повышения сердечного тропонина сTnI.

Методы

В одноцентровое проспективное рандомизированное исследование включили пациентов, перенесших успешное одностороннее стентирование по поводу стабильной стенокардии в кардиологическом отделении Университетского госпиталя Норд (г. Марсель, Франция). Согласно рекомендациям рабочей группы Американской ассоциации сердца/Американской коллегии кардиологов ЧКВ считается успешным при соответствии следующим трем критериям: отсутствие внутрибольничных осложнений, уменьшение сужения просвета до уровня <30% неизменного сосуда и полное исчезновение клинических проявлений ишемии после ЧКВ.

Пациентов, соответствовавших критериям включения и предоставивших письменное информированное согласие на участие, рандомизировали для получения или неполучения нагрузочной/суточной дозы триметазида¹ перорально за 30 мин до процедуры, после чего проводилась ангиопластика.

ЧКВ осуществляли по стандартной методике с использованием бедренного доступа и трубчатых разрезов стентов. Во всех случаях применялось прямое стентирование, поскольку такой подход является более безопасным, позволяет сократить количество используемых устройств, время флюороскопии и избежать назначения контраста.

До и после процедуры все пациенты получали стандартное лечение, которое включало премедикацию нагрузочной дозой клопидогреля (300 мг перорально за один прием), в день, предшествующий ЧКВ, с последующим его приемом в дозе 75 мг/сут в течение 1 мес, а также пожизненное назначение аспирина (160 мг/сут). Образцы венозной крови для определения сердечного тропонина сTnI получали у всех пациентов перед ЧКВ, затем через 6, 12, 18 и 24 ч после процедуры.

Результаты

В исследовании приняли участие 266 пациентов, из них 136 вошли в группу триметазида и 130 в контрольную группу (таблица).

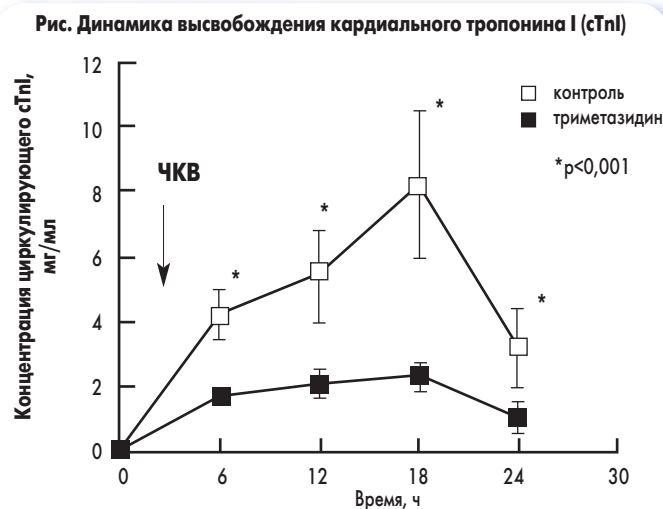
Нагрузочная доза триметазида перед процедурой хорошо переносилась, серьезных побочных эффектов в период пребывания пациентов в стационаре не наблюдалось.

¹ В настоящее время в Украине оригинальный триметазидин зарегистрирован как Предуктал® MR (р/с МЗ Украины №UA/3704/02/01). Биозэквивалентность Предуктала и Предуктала MR доказана, представлена и подтверждена в процессе регистрации.

Таблица. Клинико-демографические характеристики пациентов

Характеристики	Группа триметазида (n=136)	Контрольная группа (n=130)	p
Класс стенокардии, n (%)			
1+2	53 (39) + 36 (27)	68 (52) + 42 (32)	0,01
3+4	22 (16) + 25 (18)	12 (9) + 8 (6)	0,001
Факторы риска, n (%)			
Курение	79 (58)	72 (55)	0,65
Сахарный диабет	59 (43)	23 (17)	0,001
Гиперхолестеринемия	56 (41)	52 (40)	0,84
Артериальная гипертензия	55 (40)	42 (31)	0,13
Отягощенный семейный анамнез	14 (10)	16 (12)	0,6
Индекс массы тела, кг/м ²	27,2 (2,3)	21,6 (2,9)	0,001
Сопутствующие лекарственные препараты, n (%)			
β-Блокаторы	39 (28)	41 (32)	0,44
Антагонисты кальция	42 (31)	43 (33)	0,7
Аспирин	76 (56)	75 (58)	0,76
Клопидогрель	24 (18)	25 (19)	0,74
Статины	42 (31)	39 (30)	0,88
Инсулин	23 (17)	29 (22)	0,27
Ингибиторы АПФ	43 (31)	36 (28)	0,57

Однако постпроцедурный уровень сердечного тропонина сTnI был значительно выше в контрольной группе по сравнению с группой триметазида во всех временных точках после ЧКВ (6 ч: $4,2 \pm 0,8$ vs $1,7 \pm 0,2$, $p < 0,001$; 12 ч: $5,5 \pm 1,5$ vs $2,3 \pm 0,4$, $p < 0,001$; 18 ч: $9 \pm 2,3$ vs $3 \pm 0,5$, $p < 0,001$; 24 ч: $3,2 \pm 1,2$ vs $1,0 \pm 0,5$, $p < 0,001$). Для более точного сравнения общего высвобождения сердечного тропонина сTnI после ЧКВ в двух группах был рассчитан показатель AUC сердечного тропонина сTnI (площадь



под кривой «концентрация/время»; рис.), который оказался значительно более высоким в контрольной группе по сравнению с группой триметазида ($p < 0,05$).

Обсуждение

В настоящем исследовании продемонстрировано, что нагрузочная доза триметазида перед проведением планового ЧКВ уменьшает повреждение миокарда, на что указывало более низкое суммарное высвобождение сердечного тропонина сTnI после коронарной ангиопластики в группе триметазида. Эти результаты согласуются с данными исследования Kober и соавт. (1992), в котором

назначение триметазида перед ЧКВ ассоциировалось с уменьшением перипроцедурной ишемии кардиомиоцитов.

Заслуживает внимания ряд особенностей настоящего исследования, подчеркивающих значимость выявленного кардиопротекторного эффекта триметазида.

Во-первых, поскольку на высвобождение тропонина может влиять количество раздуваний баллона во время ЧКВ, из анализа были исключены пациенты с >1 раздуванием, что позволило избежать потенциального влияния данного фактора. Это исключение, сделанное после рандомизации, привело к статистически значимым различиям между группами по исходным клинико-демографическим характеристикам.

В частности, с учетом различий в возрасте, классе стенокардии, статусе диабета и классе атеросклеротического повреждения пациенты группы триметазида имели более высокий риск осложнений. Таким образом, протекторный эффект триметазида выявлялся, несмотря на тот факт, что процесс пострандомизационного исключения пациентов работал против выявления этого эффекта путем отбора популяции с более высоким риском.

Во-вторых, вследствие отбора пациентов с односторонним поражением, подвергающихся прямому стентированию, популяция исследования в целом имела низкий уровень повышения тропонина, что также могло препятствовать оценке максимальных эффектов триметазида. Важно отметить, что по частоте процедурных осложнений группы не различались; это указывает на отсутствие вмешивающихся факторов, связанных с ЧКВ.

В-третьих, учитывая фармакодинамику триметазида, существует вероятность того, что более раннее назначение препарата может усилить его протекторный эффект в отношении высвобождения тропонина.

Уменьшение некроза миокарда под влиянием триметазида можно объяснить метаболическими и биологическими эффектами препарата. Доказано, что триметазидин действует как антиишемический агент на уровне клетки (кардиомиоцита) при отсутствии каких-либо гемодинамических эффектов. Триметазидин усиливает энергетический метаболизм в миокарде путем переключения продукции АТФ с окисления жирных кислот на окисление глюкозы, улучшая тем самым интрамитохондриальные связи и способствуя более эффективной выработке АТФ на 1 моль потребляемого кислорода. Кроме того, триметазидин уменьшает внутриклеточный ацидоз и защищает клетки миокарда от токсического воздействия свободных кислородных радикалов. Таким образом, триметазидин непосредственно сохраняет структуру и функции кардиомиоцитов и повышает их сопротивляемость к гипоксическому стрессу. Все эти эффекты были высоко значимы при проведении ЧКВ.

Благоприятным эффектом триметазида также является профилактика ишемически-реперфузионного повреждения. Так, в недавно проведенных экспериментальных исследованиях было продемонстрировано, что триметазидин может уменьшать летальное ишемически-реперфузионное повреждение путем ингибирования открытия митохондриальных пор — ключевого звена гибели кардиомиоцитов после ишемии-реперфузии. В целом эти эффекты могут вносить вклад в уменьшение некроза кардиомиоцитов у пациентов, получающих триметазидин перед ангиопластикой.

Выводы

Результаты исследования свидетельствуют о том, что у пациентов, подвергающихся плановому ЧКВ, премедикация нагрузочной дозой триметазида эффективно уменьшает перипроцедурное повреждение миокарда.

Список литературы находится в редакции. Статья печатается в сокращении.

Подготовил Алексей Терещенко

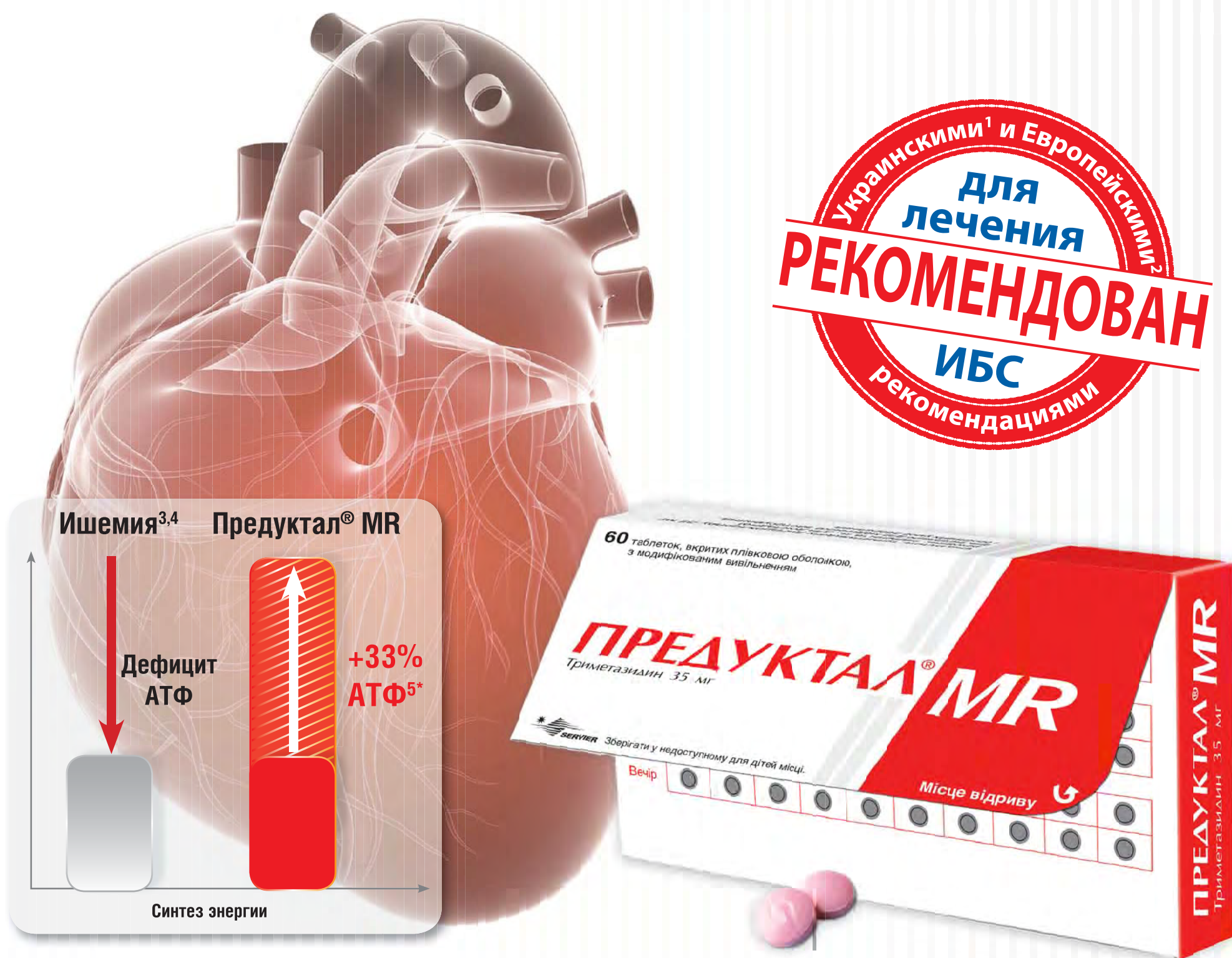
ПРЕДУКТАЛ® MR

Триметазидин 35 мг

Таблетки с модифицированным высвобождением

1 таблетка утром,
1 таблетка вечером

Больше энергии - меньше симптомов!⁴



1. Рекомендації з діагностики та лікування стабільної ішемічної хвороби серця». Київ 2014. 2. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. Eur Heart J. 2013. 3. Вывод сделан на основе публикации Stanley WC, Lopaschuk GD, Hall JL, McCormack JG. – Cardiovasc Res. 1997;33:243-257. 4. Вывод сделан на основе: Gary D. Lopaschuk, Circulation Research August 8, 2003; 5. G. Fragasso et al., Eur. Heart, J, 2006;27:942-948.

*Усовершенствованная и единственная зарегистрированная сейчас в Украине форма оригинального триметазида, изучавшегося в исследовании(р/с МЗ Украины № UA/3704/02/01) - Предуктал MR. Биозквивалентность Предуктала и Предуктала MR доказана, представлена и подтверждена в процессе регистрации.

ПРЕДУКТАЛ® MR (PREDUCTAL® MR)

Состав: 1 таблетка с модифицированным высвобождением содержит 35 мг триметазида дигидрохлорида. **Фармакотерапевтическая группа:** кардиологические средства. Триметазидин. АТС C01 E B15. **Показания:** взрослым триметазидин показан для симптоматического лечения стабильной стенокардии при условии недостаточной эффективности или непереносимости антиангинальных препаратов первой линии. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к триметазиду или любому компоненту препарата; болезнь Паркинсона, симптомы паркинсонизма, тремор, синдром «беспокойных ног» и другие двигательные нарушения; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 30 мл/мин). **Способ применения и дозы:** 1 таблетка (35 мг) два раза в сутки во время еды. Препарат принимают перорально утром и вечером. После 3 месяцев лечения необходимо оценить его результаты, в случае отсутствия эффекта триметазидин следует отменить. Пациентам с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина 30-60 мл/мин) рекомендовано принимать 1 табл. в сутки во время завтрака. **Побочные эффекты.** Часто: головокружение, головная боль, боль в абдоминальной области, диарея, диспепсия, тошнота, рвота, высыпания, зуд, крапивница, астения. Редко: пальпитация, экстрасистолия, тахикардия, артериальная гипотензия, ортостатическая гипотензия может сопровождаться недомоганием, головокружением или падением, особенно у пациентов, принимающих антигипертензивные препараты. Частота неизвестна: симптомы паркинсонизма (тремор, акинезия, гипертонус мышц, неустойчивость походки, синдром «беспокойных ног» и другие двигательные расстройства, имеющие отношение к вышеупомянутому), которые обычно проходят после прекращения лечения; нарушения сна (бессонница, сонливость), запор, острая генерализованная экзантематозная пустулезная сыпь, ангионевротический отек, агранулоцитоз, тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпура, гепатит. Применение при беременности и кормлении грудью: для предотвращения какого-либо риска применение триметазида в период беременности и кормления грудью не рекомендуется. **Особенности применения:** препарат не следует применять для купирования приступов стенокардии. Его не следует назначать при нестабильной стенокардии или инфаркте миокарда как первичную терапию на догоспитальном этапе или в первые дни госпитализации. В случае возникновения приступа нестабильной стенокардии на фоне текущей терапии необходимо пересмотреть состояние пациента и провести коррекцию лечения (медикаментозную терапию; рассмотреть возможность реваскуляризации). Триметазидин может вызывать или усиливать симптомы паркинсонизма (тремор, акинезия, гипертонус мышц), которые следует регулярно проверять, особенно у пациентов пожилого возраста. Возможны падения, связанные с неустойчивостью походки или артериальной гипотензией, особенно у пациентов, получающих антигипертензивное лечение. **Способность влиять на скорость реакции при управлении транспортными средствами:** зафиксированы случаи головокружения и сонливости, которые могут влиять на способность управлять транспортным средством. **Фармакологические свойства:** благодаря сохранению энергетического метаболизма в клетках в условиях гипоксии или ишемии триметазидин предотвращает уменьшение содержания АТФ внутри клетки, обеспечивая тем самым надлежащее функционирование ионных насосов и трансмембранного натрий-калиевого тока при сохранении клеточного гомеостаза. **Передозировка:** количество данных относительно передозировки триметазида ограничено. **Категория отпуска:** по рецепту врача.

Более детальную информацию смотрите в полной инструкции к препарату Предуктал® MR (Р/с МЗ Украины № UA/3704/02/01 от 28.03.12 с внесенными изменениями. Приказ МЗ Украины № 528 от 29.07.14).

Представительство «Ле Лаборауар Сервье»: 01054, Киев, ул. Бульварно-Кудрявская, 24, Тел.: (044) 490-34-41, факс: (044) 490-34-40
Для дополнительной информации посетите сайт www.servier.ua

