

Необходимость применения триметазидина MR* в комплексной терапии ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности

Несмотря на развитие высокотехнологичных методов лечения сердечно-сосудистых (СС) заболеваний, они остаются одной из ведущих причин смертности во всем мире. Кроме того, нерешенными проблемами остаются контроль симптомов одного из наиболее распространенных СС-заболеваний – ишемической болезни сердца (ИБС), даже у пациентов, перенесших реваскуляризацию миокарда, и эффективное лечение хронической сердечной недостаточности (ХСН). В связи с этим большое внимание уделяется возможностям влияния на симптомы и прогноз у пациентов с СС-заболеваниями с помощью оригинального триметазидина (в Украине оригинальный триметазидин зарегистрирован под названием «Предуктал® MR»). Триметазидин – антиангинальный препарат метаболического действия, который сегодня широко используется в лечении ИБС и ХСН, что соответствует действующим европейским и национальным рекомендациям. В отличие от препаратов, стандартно назначаемых при лечении ИБС, – бета-блокаторов (ББ) и антагонистов кальция (АК), триметазидин не влияет на сердечный ритм и гемодинамику [1]. **В новые европейские рекомендации по лечению ХСН триметазидин вошел как безопасный антиангинальный препарат для лечения пациентов с СН и стенокардией, который при его добавлении к ББ усиливает положительные эффекты терапии. В частности, при сниженной фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) триметазидин уменьшает функциональный класс (ФК) СН, увеличивает длительность физической нагрузки, улучшает функцию ЛЖ (класс рекомендации Ib, уровень доказательств A) [2].** Эффекты триметазидина при лечении ХСН не связаны напрямую с его антиангинальным действием, а объясняются комплексным влиянием на механизмы обеспечения клеток энергией [3, 4]. С учетом того, что более чем в половине случаев причиной развития ХСН является ишемическая кардиомиопатия, сфера применения триметазидина в кардиологии представляется довольно обширной. Более того, триметазидин демонстрирует многообещающие результаты и при других СС-заболеваниях, в частности при заболеваниях периферических артерий. Данный обзор посвящен доказательной базе и перспективам применения триметазидина в лечении ИБС и ХСН.

ИБС

Клинические эффекты триметазидина при ИБС обусловлены его влиянием на процессы энергетического обмена в кардиомиоцитах. В физиологических условиях свободные жирные кислоты (СЖК) служат источником 60-90% энергии для кардиомиоцитов, остальное количество образуется при метаболизме глюкозы. Однако для образования эквивалентного количества аденозинтрифосфата (АТФ) в реакциях окисления СЖК требуется на 10-15% больше кислорода, дефицит которого возникает в условиях ишемии миокарда [5]. Триметазидин угнетает активность фермента 3-кетоацил-КоА-тиолазы (3-КАТ), которая катализирует последний этап β -окисления длинноцепочечных ЖК [5, 6]. Таким образом, триметазидин переключает энергетический метаболизм кардиомиоцитов на получение энергии в более эффективных биохимических реакциях гликолиза, чем и объясняются его эффекты при ИБС [3].

В серии клинических исследований показана эффективность триметазидина как в режиме монотерапии, так и в качестве компонента комбинированной терапии стабильной стенокардии. В сравнительных исследованиях при монотерапии триметазидином получены результаты, эквивалентные традиционным антиангинальным препаратам – ББ и АК. На фоне приема триметазидина достоверно снижалась частота атак загрудинной боли и потребления нитратов, а также уменьшалась длительность эпизодов максимальной депрессии сегмента ST во время нагрузочных тестов [7, 8].

Согласно данным многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований TACT, TRIMPOL II и VASCO триметазидин в сочетании с ББ обеспечивал дополнительное уменьшение частоты приступов стенокардии, потребности в приеме нитратов короткого действия, повышение толерантности к нагрузкам [9-11]. Аналогичный аддитивный эффект был показан в исследованиях с присоединением триметазидина к АК [12, 13].

Итог многолетнего изучения триметазидина при ИБС подвели два метаанализа. По данным анализа 23 исследований с участием 1378 пациентов со стабильной стенокардией [14], триметазидин достоверно уменьшал частоту приступов ($p < 0,0001$), потребность в нитроглицерине ($p < 0,0001$) и продлевал время до появления депрессии сегмента ST при выполнении нагрузочных тестов ($p = 0,0002$) по сравнению с плацебо. По данным

*В исследованиях, представленных в данном обзоре, применяли оригинальный триметазидин. Усовершенствованная и единственная зарегистрированная в настоящее время в Украине форма оригинального триметазидина, эффекты которого изучались в данных исследованиях (р/с МЗ Украины № UA/3704/02/01), – Предуктал® MR. Биоэквивалентность Предуктала и Предуктала MR доказана, представлена и подтверждена в процессе регистрации.

крупнейшего метаанализа Danchin и соавт. [15], в который включили 218 исследований с общим числом участников 19 028, на фоне терапии триметазидином достоверно повышалась переносимость нагрузок, уменьшались частота эпизодов ангинозной боли и потребность в приеме короткодействующих нитратов для ее купирования в сравнении с группами плацебо.

ХСН

В настоящее время ХСН рассматривается как системное патологическое состояние, сопровождающееся глубокими нарушениями процессов синтеза, депонирования и утилизации макроэргических соединений [4, 16]. Положительное влияние триметазидина на функцию ЛЖ при ХСН объясняется поддержанием внутриклеточных концентраций фосфокреатина и АТФ [16, 17]. Предполагается, что триметазидин напрямую подавляет процесс фиброобразования миокарда. Препарат противодействует накоплению коллагена, подавляет экспрессию фактора роста соединительной ткани в кардиальных фибробластах, снижает уровень НАДФ-оксидазы и свободных радикалов кислорода [18]. Эти механизмы, вероятно, также объясняют положительные эффекты применения препарата при застойной СН.

Кроме того, изучаются некардиальные (системные) метаболические эффекты триметазидина при ХСН. Истощение подкожного жира и скелетной мускулатуры достаточно часто встречается среди пациентов с ХСН, сопровождается инсулинорезистентностью и усиленной утилизацией неуглеводных субстратов (липидов) для выработки энергии при ее общем дефиците. Ингибирование 3-КАТ под действием триметазидина способно оптимизировать энергетический метаболизм глюкозы как в сердечной, так и в скелетных мышцах. Этот глобальный энергосберегающий эффект может играть важную роль в лечебной стратегии у пациентов с ХСН, которые плохо переносят физические нагрузки [4].

В клинических исследованиях показана способность триметазидина облегчать симптомы ХСН, повышать ФВ ЛЖ и увеличивать толерантность к нагрузкам, что приводило к переходу части пациентов в низшие ФК [19-22]. В группах плацебо соответствующие показатели, как правило, ухудшались за период наблюдения.

Так, в исследовании Brottier и соавт. [19] клинический успех терапии ишемической кардиомиопатии III-IV ФК триметазидином в течение 6 мес (практически полное освобождение от приступов стенокардии) сопровождался **достоверным увеличением ФВ ЛЖ на 9% при ее уменьшении в группе плацебо на 16% (p=0,018).**

В работе Fragasso и соавт. [20] присоединение триметазидина к базисной терапии СН привело к улучшению ФК по NYHA (p<0,0001), уменьшению конечно-диастолического объема ЛЖ с 98±36 до 81±27 мл (p=0,04) и к достоверному приросту ФВ ЛЖ с 36±7 до 43±10% (p=0,002), в то время как в группе плацебо соответствующие показатели ухудшились.

По некоторым данным, особую пользу от дополнительной терапии триметазидином могут получить пациенты с ХСН и коморбидным сахарным диабетом (СД). Gunes и соавт. [23] сообщили об улучшении ФВ ЛЖ на фоне терапии триметазидином в течение 3 мес у пациентов с ишемической ХСН в подгруппах с сопутствующим СД (n=14) и без нарушений обмена глюкозы

(n=37), причем улучшение систолической функции ЛЖ было достоверно больше выражено в подгруппе пациентов с диабетом (p<0,001). Fragasso и соавт. [24] опубликовали результаты лечения 16 пациентов с ишемической кардиомиопатией и СД, у которых дополнительное применение триметазидина в дозе 20 мг 3 р/сут привело к достоверному снижению гликемии натощак по сравнению с группой плацебо. Интересные данные получили в 2008 г. финские авторы [25]. У пациентов с диабетической кардиомиопатией на фоне терапии триметазидином по сравнению с плацебо улучшилась ФВ ЛЖ (с 30,9±8,5 до 34,8±12%; p=0,027), на 11% повысилось содержание в плазме крови липопротеинов высокой плотности, уменьшились признаки инсулинорезистентности (снизились концентрации глюкозы и инсулина, оба показателя статистически достоверны по сравнению с группой плацебо). Тем не менее механизмы улучшения метаболизма углеводов под влиянием триметазидина точно не установлены и клиническое значение этих эффектов остается предметом дискуссий [26].

Еще один аспект применения триметазидина при ХСН, заслуживающий внимания, – его влияние на некоторые параметры электрокардиограммы (ЭКГ), ассоциированные с риском возникновения предсердных и желудочковых нарушений ритма. Gunes и соавт. [27] отмечали уменьшение вариативности сердечного ритма по данным 24-часового амбулаторного мониторинга ЭКГ при назначении триметазидина в дозе 20 мг 3 р/сут дополнительно к обычной терапии ХСН у 30 пациентов. Эти же авторы [28] продемонстрировали положительное влияние 6-месячного курса терапии триметазидином у 36 пациентов с ХСН на длительность и дисперсию зубца Р, отражающих риск развития фибрилляции предсердий. Zemljic и соавт. [29] отмечали достоверную редукцию интервала QT у пациентов с ХСН ишемической этиологии, которые получали дополнительную терапию триметазидином (35 мг 2 р/сут) в течение 1 мес.

Имеются данные об улучшении выживаемости пациентов с ХСН на фоне терапии триметазидином. В метаанализ Gao и соавт. [30] были включены результаты 17 рандомизированных исследований, проведенных в период с 1966 по май 2010 г. с участием 955 больных ХСН. **По сравнению с плацебо терапия триметазидином ассоциировалась с достоверным увеличением ФВ ЛЖ у пациентов с ХСН ишемической и неишемической этиологии, повышением толерантности к нагрузкам (взвешенная средняя разница 30,26 с; p<0,01), переходом пациентов в низшие ФК по NYHA (среднее уменьшение на 0,41; p<0,01), улучшением ФВ при ишемической СН (в среднем на 7,37%; p<0,01) и при СН неишемической этиологии (в среднем на 8,72%; p<0,01). Но главное, что этот метаанализ показал достоверное снижение частоты госпитализаций (относительный риск, ОР 0,42; p<0,00001) и общей смертности (ОР 0,29; p<0,00001).** В многоцентровом ретроспективном исследовании Fragasso и соавт. [31] прослеживали исходы 669 больных ХСН в течение 38,76±15,66 мес в группе триметазидина и 40,17±15,53 мес в группе традиционной терапии. Применение триметазидина ассоциировалось с уменьшением числа госпитализаций (скорректированный ОР 0,524; 95% доверительный интервал, ДИ 0,352-0,781; p=0,001), снижением СС-смертности (ОР 0,072; 95% ДИ 0,019-0,268; p=0,0001), а также общей смертности (ОР 0,102; 95% ДИ 0,046-0,227, p=0,0001).

Атеросклероз артерий нижних конечностей

В нескольких исследованиях показано увеличение дистанции ходьбы у пациентов с перемежающейся хромотой, принимавших триметазидин. В 2003 г. были опубликованы данные об антиишемических эффектах триметазидина, наблюдавшихся сразу в двух бассейнах — коронарном (что выражалось в уменьшении числа ишемических атак) и в артериях нижних конечностей (увеличение дистанции безболевого ходьбы) [32].

В 2011 г. были опубликованы результаты двойного слепого исследования Vitale и соавт., в котором 100 пациентов с симптомным заболеванием периферических артерий рандомизировали в группы триметазидина или плацебо. В то время как лодыжечно-плечевой индекс не изменился за 3 мес наблюдения, максимальная дистанция ходьбы увеличилась на 23% в группе триметазидина по сравнению с 14% в группе плацебо [33].

Хотя эти данные еще требуют подтверждения в более масштабных исследованиях, некоторые пациенты с коморбидностью ИБС и атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей уже сейчас могут получить двойную пользу от терапии триметазидином.

Выводы

Все вышеизложенное позволяет рассматривать оригинальный триметазидин как препарат с далеко не полностью раскрытым потенциалом в клинике ИБС.

Триметазидин является тем важным звеном комплексного лечения пациентов с ИБС и ХСН, которое может способствовать более эффективному контролю симптомов и улучшению прогноза пациентов, что показывает необходимость его длительного применения у данной категории пациентов. **Учитывая, что именно ИБС и ХСН занимают ведущие позиции в структуре СС-смертности, следует как можно раньше максимально использовать возможности, связанные с применением оригинального триметазидина в терапии этих заболеваний.**

Как регулятор энергетического обмена в миокарде и скелетной мышечной ткани триметазидин может играть важную роль в лечебной стратегии у пациентов с ХСН, особенно тех, которые плохо переносят физические нагрузки. Многообещающими выглядят эффекты, связанные с улучшением метаболизма углеводов, которые могут иметь значение для больных ХСН и сопутствующим СД.

Данные об уменьшении ФК СН, увеличении длительности физической нагрузки, улучшении функции ЛЖ на фоне терапии триметазидином были подчеркнуты в новых рекомендациях по лечению ХСН: таким пациентам триметазидин рекомендован с высшим уровнем доказательств А для лечения коморбидной стенокардии.

Литература

- 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2013; 34: 2949-3003.
- 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur. Heart J.* doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
- McCarthy C.P., Mullins K.V., Kerins D.M. The role of trimetazidine in cardiovascular disease: beyond an anti-anginal agent. *European Heart Journal – Cardiovascular Pharmacotherapy*, 2016; 2: 266-272.
- Loiacono F., Silipigni C., Pagnesi M., et al. Effects on global metabolism by regulation of substrate utilization in heart failure. *Heart Metab.* 2014; 64: 23-27.
- Dyck J.R., Lopaschuk G.D. Malonyl CoA control of fatty acid oxidation in the ischemic heart. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2002; 34: 1099-1109.
- Kantor P.F., Lucien A., Kozak R., et al. The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by

inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase. *Circ. Res.* 2000; 86: 580-588.

- Koylan N., Bilge A.K., Adalet K., Mercanoglu F., Buyukozturk K. Comparison of the effects of trimetazidine and diltiazem on exercise performance in patients with coronary heart disease. The Turkish trimetazidine study (TTS). *Acta Cardiol.* 2004; 59: 644-650.
- Detry J.M., Sellier P., Pennaforte S., Cokkinos D., Dargie H., Mathes P. Trimetazidine: a new concept in the treatment of angina. Comparison with propranolol in patients with stable angina. Trimetazidine European Multicenter Study Group. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1994; 37: 279-288.
- Chazov E.I., Lepakchin V.K., Zharova E.A., Fitilev S.B., Levin A.M., Rumiantzeva E.G., Fitileva T.B. Trimetazidine in Angina Combination Therapy – the TACT study: trimetazidine versus conventional treatment in patients with stable angina pectoris in a randomized, placebo-controlled, multicenter study. *Am. J. Ther.* 2005; 12: 35-42.
- Szved H., Sadowski Z., Elikowski W., Koronkiewicz A., Mamcarz A., Orszulak W., Skibinska E., Szymczak K., Swiatek J., Winter M. Combination treatment in stable effort angina using trimetazidine and metoprolol: results of a randomized, double-blind, multicentre study (TRIMPOL II). *TRIMetazidine in POLand. Eur. Heart J.* 2001; 22: 2267-2274.
- Vitale C., Spoletini I., Malorni W., Perrone-Filardi P., Volterrani M., Rosano G.M. Efficacy of trimetazidine on functional capacity in symptomatic patients with stable exertional angina – the VASCO-angina study. *Int. J. Cardiol.* 2013; 168: 1078-1081.
- Manchanda S.C., Krishnaswami S. Combination treatment with trimetazidine and diltiazem in stable angina pectoris. *Heart*, 1997; 78: 353-357.
- Manchanda S.C. Treatment of stable angina with low dose diltiazem in combination with the metabolic agent trimetazidine. *Int. J. Cardiol.* 2003; 88: 83-89.
- Ciapponi A., Pizarro R., Harrison J. Trimetazidine for stable angina. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005; 4: CD003614.
- Danchin N., Marzilli M., Parkhomenko A., Ribeiro J.P. Efficacy comparison of trimetazidine with therapeutic alternatives in stable angina pectoris: a network meta-analysis. *Cardiology*, 2011; 120: 59-72.
- Lavanchy N., Martin J., Rossi A. Anti-ischemia effects of trimetazidine: 31P-NMR spectroscopy in the isolated rat heart. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 1987; 286: 97-110.
- Fragasso G., de Cobelli F., Perseghin G., et al. Effects of meta-bolic modulation by trimetazidine on left ventricular function and phosphocreatine / adenosine triphosphate ratio in patients with heart failure. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 942-948.
- 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: 150-158.
- Brottler 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: 207-12.
- Fragasso G., Pallosi 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: 992-8.
- Fragasso G., Salerno A., Lattuada G., et al. Effect of partial inhibition of fatty acid oxidation by trimetazidine on whole body energy metabolism in patients with chronic heart failure. *Heart*, 2011; 97: 1495-500.
- 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: 493-9.
- 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: 277-82.
- 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): 1-8.
- Tuunanen H., Engblom E., Naum A., et al. Trimetazidine, a metabolic modulator, has cardiac and extracardiac benefits in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation*, 2008; 118: 1250-8.
- Chrusciel P., Rysz J., Banach M. Defining the Role of Trimetazidine in the Treatment of Cardiovascular Disorders: Some Insights on Its Role in Heart Failure and Peripheral Artery Disease. *Drugs*, 2014; 74: 971-980.
- Gunes Y., Guntekin U., Tuncer M., et al. The effects of trimetazidine on heart rate variability in patients with heart failure. *Arq. Bras. Cardiol.* 2009; 93: 154-8.
- Gunes Y., Tuncer M., Guntekin U., et al. The effects of trimetazidine on p-wave duration and dispersion in heart failure patients. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2009; 32: 239-44.
- Zemljic G., Bunc M., Vrtovec B. Trimetazidine shortens QTc interval in patients with ischemic heart failure. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2010; 15: 31-6.
- Gao D., Ning N., Niu X., et al. Trimetazidine: a meta-analysis of randomised controlled trials in heart failure. *Heart*, 2011; 97: 278-286.
- Fragasso G., Rosano G., Baek S.H., et al. Effect of partial fatty acid oxidation inhibition with trimetazidine on mortality and morbidity in heart failure: results from an International Multicentre Retrospective Cohort study. *Int. J. Cardiol.* 2013; 163: 320-325.
- Syrkin A.L., Artiukhina E.G., Kanorskiy S.G., Chuntzyzheva M.M. Antiischemic efficacy of trimetazidine in patients with intermittent claudication and effort angina. *Kardiologia*, 2003; 43: 49-52.
- Vitale C., Marazzi G., Pelliccia F., Volterrani M., Cerquetani E., Spoletini I., Mercurio G., Bonassi S., Dall'Armi V., Fini M., Rosano G.M. Trimetazidine improves exercise performance in patients with peripheral arterial disease. *Pharmacol. Res.* 2011; 63: 278-283.

Подготовил Дмитрий Молчанов ■