Bulletin of Medical Internet Conferences (ISSN 2224-6150)
2015. Volume 5. Issue 9

# Клинические дисциплины

ID: 2015-09-4109-R-5321 Обзор

Шварц В.А., Ахобеков А.А., Киселев А.Р.

## Терапия ишемической болезни сердца с помощью препарата триметазидин

*ФГБНУ НЦССХ им. А.Н. Бакулева, г. Москва*

**Резюме**

Перспективы метаболической терапии при ишемической болезни сердца (ИБС) привлекают внимание ученых в последнее десятилетие. Единственным метаболическим препаратом, имеющим доказанную клиническую эффективность при лечении больных ИБС, является триметазидин, оказывающий антиангинальный и цитопротекторный эффекты, повышающий толерантность к физическим нагрузкам, снижающий степень вегетативной дисфункции и т.д.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, триметазидин

Сердечно-сосудистые заболевания являются одной из основных причин смертности в большинстве развитых стран мира, составляя в Европе почти половину (47%) от общей смертности [1]. Наибольшее значение в общей смертности лиц до 75 лет имеет ишемическая болезнь сердца (ИБС): 19% среди мужчин и 17% у женщин [1]. Известно, что смертность от ИБС выше в странах восточной Европы, чем западной [1]. При этом в России проблема социальной значимости данного заболевания особо актуальна, так как смертность от ИБС в нашей стране (данные 2012 года), относительно Франции, в 13 раз и 16 раз выше среди мужчин и женщин до 65 лет, соответственно [1]. Данная неутешительная статистика наблюдается, несмотря на значительные достижения последних лет в области профилактики и лечения (медикаментозного и хирургического) ИБС [2-5 и др.]. В этой связи, разработка новых и оптимизация уже имеющихся подходов лечения ИБС остается актуальной проблемой кардиологии.

Наиболее распространенной формой ИБС является *стабильная стенокардия напряжения*, в основе которой находится несоответствие между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой по атеросклеротически пораженным коронарным артериям [2, 3]. Стандартная медикаментозная терапия ИБС направлена на уменьшение потребности миокарда в кислороде или на увеличение его доставки, что осуществляется при помощи снижения частоты сердечных сокращений или вазодилатации. Дополнительные эффекты привносит метаболическая терапия, нацеленная на улучшение эффективности утилизации кислорода миокардом в условиях ишемии и существенно не влияющая на гемодинамику [6].

При ишемии миокарда основным аспектом действия метаболических препаратов является изменение метаболизма кардиомиоцитов в сторону снижения потребления ими кислорода на одну единицу образовываемого аденозинтрифосфата (АТФ) [7]. Среди множества метаболических препаратов эффективность при лечении ИБС, в частности, стабильной стенокардии, объективно доказана только для триметазидина [8-10] (оригинальный препарат – Предуктал МВ (Servier, Франция)), который улучшает метаболический статус ишемизированного миокарда за счет частичного ингибирования длинноцепочечной 3-кетоацил CoA-тиолазы (данный фермент необходимо для окисления жирных кислот) [7], обусловливающего переключение клеток миокарда на окисление глюкозы. *Триметазидин* активирует обмен фосфолипидов и их включение в мембрану, усиливая ее защитные свойства [11], снижает образование свободных радикалов и других биологически активных веществ [12, 13]. Также препарат снижает выведение из клеток лактатдегидрогеназы, провоцируемое свободными радикалами [12] и блокирует проникновение нейтрофилов в миокард [14]. Таким образом, лечение триметазидином повышает эффективность образования АТФ, снижает дефицит кислорода и оказывает цитопротекторный эффект на клетки миокарда, защищая от отрицательных последствий ишемии (как хронической, так и острой) [15, 16].

В ряде клинических исследований у больных со стенокардией напряжения триметазидин, по сравнению с плацебо, улучшал показатели велоэргометрических тестов, в частности, снижал более чем в два раза частоту стенокардии и, соответственно, потребность в нитроглицерине, а также повышал толерантность к физическим нагрузкам. Существует даже мнение, что по своим антиангинальным свойствам препарат приближается к антагонистам кальция и бета-адреноблокаторам [17-22].

Показательными, с точки зрения оценки эффективности триметазидина при лечении ИБС, являются результаты исследования TRIMPOL-I, включившего в себя 700 пациентов со стабильной стенокардией и перенесенным инфарктом миокарда (коронарный атеросклероз был подтвержден ангиографически), у которых добавление триметазидина к стандартной антингинальной терапии статистически значимо повышало переносимость физических нагрузок и снижало функциональный класс стенокардии [23]. При этом 98% пациентов хорошо переносили прием препарата [23]. Отметим, что по данным исследования TIGER триметазидин в дозе 60 мг в сутки позволил получить схожий положительный эффект даже у пожилых пациентов, рефрактерных к стандартной антиангинальной терапии [24]. Хотя в эксперименте было показано некоторое возрастное снижение эффективности триметазидина при ИБС [25]. Известно также снижение степени вегетативной дисфункции в сердечно-сосудистой системе на фоне приема препарата при ИБС [26, 27].

Антиангинальный эффект триметазидина и положительное влияние на переносимость физических нагрузок при его применении в комплексной терапии у больных ИБС были подтверждены и в некоторых других исследованиях [28-30 и др.]. По данным мета-анализа, проведенного N. Danchin и соавт. [31], эффективность триметазидина сравнима с другими антиангинальными препаратами, не оказывающими влияния на частоту сердечных сокращений. В исследовании X. Xu и соавт. [32] было показано положительное влияние триметазидина на частоту развития стенокардии, структуру и функцию левого желудочка сердца после выполнения коронарного стентирования у пожилых пациентов с ИБС и сахарным диабетом, а также многососудистым атеросклеротическим поражением коронарных артерий. Существуют также данные о положительном влиянии триметазидина на миокард в рамках предоперационной подготовки к хирургической реваскуляризации у пациентов с ИБС [33].

 © Bulletin of Medical Internet Conferences, 2015

Однако существуют и противоположные данные об антиангинальной активности триметазидина. Например, S. Sandhiya и соавторы [34] сообщают об отсутствии значимого снижения частоты приступов стенокардии на фоне лечения данным препаратом.

Таким образом, триметазидин может рассматриваться как эффективный препарат метаболической терапии у пациентов с ИБС.

**Литература**

1. Nichols M., Townsend N., Luengo-Fernandez R., et al. European Cardiovascular Disease Statistics 2012. European Heart Network, Brussels, European Society of Cardiology, Sophia Antipolis, 2012. http://www.ehnheart.org/cvd-statistics/cvd-statistics-2012.html
2. ВНОК. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации (2–й пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7(6, Прил. 4).
3. Fox K., Garcia M.A., Ardissino D., et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2006; 27: 1341–1381.
4. Perk J., De Backer G., Gohlke H., et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). European Heart Journal 2012; 33: 1635–1701.
5. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S., et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. Eur Heart J 2013; 34: 2949–3003.
6. Напалков Д.А., Жиленко А.В. Цитопротекция в кардиологии: миф или реальность? Фарматека 2013; (6): 111-115.
7. Katzung B. Basic & clinical pharmacology; 10th Ed. McGGraw Hill, 2007.
8. Фомин В.В., Моисеев С.В. Триметазидин в лечении сердечно-сосудистых заболеваний: доказанные возможности и перспективы. Клиницист 2007; (1): 46-52.
9. Житникова Л.М. Триметазидин в метаболической терапии сердечно-сосудистых заболеваний. Русский медицинский журнал 2012; 20(14): 718-723.
10. Tsioufis K., Andrikopoulos G., Manolis A. Trimetazidine and Cardioprotection: Facts and Perspectives. Angiology. 2014 Apr 8. [Epub ahead of print]
11. Sentex E., Sergiel J., Lucien A., Grynberg A. Trimetazidine increase phospholipid turnover in ventricular myocyte. Mol Cell Biochem 1997; 175(1-2): 153–162.
12. 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: 949–958.
13. Шевченко А., Шевченко О., Халилюлин Т. и др. Влияние триметазидина в комбинации с розувастатином и бисопрололом на уровни С-реактивного белка и глюкозы в крови больных ИБС. Врач 2013; (4): 36-40.
14. Williams F., Tanda M., Kus M., et al. Trimetazidine inhibits neutrophil accumulation after myocardial ischemia and reperfusion in rabbits. J Cardiovasc Pharm 1993; 22: 828–833.
15. Cargnoni A., Pasini E., Ceconi C., et al. Insight into cytoprotection with metabolic agents. Eur Heart J Supplements 1999; 1: 40–48.
16. Dehina L, Vaillant F, Tabib A, et al. Trimetazidine demonstrated cardioprotective effects through mitochondrial pathway in a model of acute coronary ischemia. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 2013; 386(3): 205-215.
17. Brodbin P., O'Connor C.A. Trimetazidine in the treatment of angina pectoris. Br J Clin Pract 1967; 22: 395–396.
18. Boucher F.R., Hearse D.J., Opie L.H. Effects of trimetazidine on ischemic contracture in isolated perfused rat heart. J Cardiovas Pharmacol 1994; 24: 45–49.
19. Belardinelli R., Purcaro A. Effects of trimetazidine on the contractile response of chronically dysfunctional myocardium to low-dose dobutamine in ischemic cardiomyopathy. Eur Heart J 2001; 22: 2164–2170.
20. Cokkinos D.V. Can metabolic manipulation reverse myocardial dysfunction? Eur Heart J 2001; 22(23): 2138–2139.
21. Cross H.R. Trimetazidine for stable angina pectoris. Expert Opin Pharmacother 2001; 2(5): 857–875.
22. Кремнева Л.В., Абатурова О.В., Шалаев С.В. Триметазидин: механизм действия и результаты контролируемых исследований у больных ишемической болезни сердца. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2005; 4(2): 99-107.
23. 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(20): 1814–1821.
24. Kantor P.F., Lucien A., Kozak R., Lopaschuk G.D. 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.
25. Кукес В.Г., Жернакова Н.И., Горбач Т.В. и др. Эффективность триметазидина при экспериментальной ишемической болезни сердца в возрастном аспекте. Экспериментальная и клиническая фармакология 2013; 76(2): 9-12.
26. Никитин А.В., Гостева Е.В., Васильева Л.В. Опыт применения триметазидина у больных со стенокардией и хронической сердечной недостаточностью. Consilium Medicum 2012; 14(10): 117-121.
27. Минаков Э.В., Кучковская Т.П., Стрелецкая Г.Н., Пономарева Л.А. Оценка электрофизиологических свойств миокарда у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа с помощью дисперсионного картирования ЭКГ и вариабельности сердечного ритма. Системный анализ и управление в биомедицинских системах 2013; 12(1): 93-98.
28. Бубнова М.Г., Салманова А.С. Триметазидин МВ в повышении физической работоспособности и предупреждении ишемии миокарда у больных коронарной болезнью сердца после пищевой жировой нагрузки. Сердце 2010; 9(5): 277-283.
29. Чекулдаева Л.Е., Обухова С.В., Симаков А.А. и др. Проблема взаимозаменяемости лекарственных препаратов. триметазидин МВ – эффективная терапия больных ишемической болезнью сердца. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2012; 8(4): 515-520.
30. Шаленкова М.А. Влияние добавления триметазидина на эффективность антиангинальной терапии и качество жизни больных стабильной стенокардией при лечении на амбулаторном этапе. Терапевтический архив 2012; 84(4): 38-41.
31. 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(2): 59-72.
32. Xu X., Zhang W., Zhou Y., et al. Effect of trimetazidine on recurrent angina pectoris and left ventricular structure in elderly multivessel coronary heart disease patients with diabetes mellitus after drug-eluting stent implantation: a single-centre, prospective, randomized, double-blind study at 2-year follow-up. Clin Drug Investig 2014; 34(4): 251-258.
33. Zhang N., Lei J., Liu Q., et al. The effectiveness of preoperative trimetazidine on myocardial preservation in coronary artery bypass graft patients: a systematic review and meta-analysis. Cardiology 2015; 131(2): 86-96.
34. Sandhiya S., Dkhar S.A., Pillai A.A., et al. Comparison of ranolazine and trimetazidine on glycemic status in diabetic patients with coronary artery disease - a randomized controlled trial. J Clin Diagn Res 2015; 9(1): OC01-5.