

14. ACE Inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group. Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? A meta-analysis of individual patient data // *Ann. Intern. Med.* – 2001; 134: 370–9.

15. Marre M., Lieve M., Chatellier G. et al. Effects of low dose ramipril on cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and raised excretion of urinary albumin: randomised, double blind, placebo controlled trial (the DIABHYCAR study) // *BMJ.* – 2004; 328: 495.

16. Ravid M., Lang R., Rachmani R. et al. Long-term renoprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A 7-year follow-up study // *Arch. Intern. Med.* – 1996; 156: 286–9.

17. Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. The EUCLID Study Group // *Lancet.* – 1997; 349 (9068): 1787–92.

18. Crepaldi G., Carta Q., Deferrari G. et al. Effects of lisinopril and nifedipine on the progression до overt albuminuria in IDDM patients with incipient nephropathy and normal blood pressure. The Italian Microalbuminuria Study Group in IDDM // *Diabetes Care.* – 1998; 21 (1): 104–10.

19. Tarnow L., Rossing P., Jensen C. et al. Long-term renoprotective effect of nisoldipine and lisinopril in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy // *Diabetes Care.* – 2000; 23 (12): 1725–30.

20. Schjoedt K., Astrup A., Persson F. et al. Optimal dose of lisinopril for renoprotection in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy: a randomised crossover trial // *Diabetologia.* – 2009; 52 (1): 46–9.

21. Maschio G., Alberti D., Janin G. et al. For the Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group: Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency // *N. Engl. J. Med.* – 1996; 334: 939–45.

22. Ruggenenti P., Perna A., Gherardi G. et al. Renal function and requirement for dialysis in chronic nephropathy patients on long-term ramipril: REIN follow-up trial. Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia (GISEN). Ramipril Efficacy in Nephropathy // *Lancet.* – 1998; 352: 1252–6.

23. Ruggenenti P., Perna A., Gherardi G. et al. Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria // *Lancet.* – 1999; 354: 359–64.

24. Jafar T., Schmid C., Landa M. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data // *Ann. Intern. Med.* – 2001; 135: 73–87.

25. Bakris L. Slowing nephropathy progression: focus on proteinuria reduction // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2008; 3 (Suppl. 1): 3–10.

26. Kosmadakis G., Filiopoulos V., Georgoulas C. et al. Comparison of the influence of angiotensin-converting enzyme inhibitor lisinopril and angiotensin II receptor antagonist losartan in patients with idiopathic membranous nephropathy and nephrotic syndrome // *Scand. J. Urol. Nephrol.* – 2010; 44 (4): 251–6.

27. Janssen J., Gans R., van der Meulen J. et al. Comparison between the effects of amlodipine and lisinopril on proteinuria in nondiabetic renal failure: a double-blind, randomized prospective study // *Am. J. Hypertens.* – 1998; 11 (9): 1074–9.

28. Nakanishi K., Iijima K., Ishikura K. et al. Efficacy and safety of lisinopril for mild childhood IgA nephropathy: a pilot study // *Pediatr. Nephrol.* – 2009; 24 (4): 845–9.

29. Amara A., Sharma A., Alexander J. et al. Randomized controlled trial: lisinopril reduces proteinuria, ammonia, and renal polypeptide tubular catabolism in patients with chronic allograft nephropathy // *Transplantation.* – 2010; 89 (1): 104–14.

EFFICACY OF LISINAPRIL IN CHRONIC KIDNEY DISEASE

Professor **S. Moiseev**^{1,2}, MD; **L. Strizhakov**¹, Candidate of Medical Sciences

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University;

²M.V. Lomonosov Moscow State University

The paper considers the results of controlled clinical trials evaluating the efficacy of lisinopril in the prevention of cardiovascular and renal outcomes in patients with arterial hypertension, including those with chronic kidney disease, as well as the nephroprotective properties of the drug in patients with diabetes mellitus and nondiabetic nephropathies.

Key words: chronic kidney disease, angiotensin-converting enzyme inhibitors, lisinopril.

ВЛИЯНИЕ ТРИМЕТАЗИДИНА В КОМБИНАЦИИ С РОЗУВАСТАТИНОМ И БИСОПРОЛОЛОМ НА УРОВНИ С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА И ГЛЮКОЗЫ В КРОВИ БОЛЬНЫХ ИБС

А. Шевченко², доктор медицинских наук,
О. Шевченко¹, доктор медицинских наук,
Т. Халилюлин², кандидат медицинских наук,
В. Павлов¹, кандидат медицинских наук,
О. Сердюк¹, **А. Переделкина**¹

¹РНИМУ им. Н.И. Пирогова

²Федеральный научный центр трансплантологии
и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова
E-mail: clin_cardio@yahoo.com

Контролируемое пилотное исследование показало, что при приеме триметазидина (Предизина) на фоне лечения бисопрололом и розувастатином у больных стабильной стенокардией напряжения без сахарного диабета уже через 3 нед, помимо снижения частоты приступов стенокардии и необходимости в дополнительном назначении препаратов нитроглицерина и амлодипина, отмечается тенденция к снижению уровней в крови глюкозы и С-реактивного белка.

Ключевые слова: триметазидин, метаболизм, глюкоза, воспаление, стенокардия.

Триметазидин представляет собой лекарственное средство с доказанным антиишемическим действием [1] и в настоящее время широко используется в комплексной терапии больных стабильной стенокардией напряжения совместно с β -адреноблокаторами, антагонистами кальция и нитратами [2]. Антиишемическое действие триметазида обусловлено его способностью и способностью его метаболитов, в первую очередь — пирролинового и фенильного производных [3] — повышать биодоступность глюкозы как энергетического субстрата кардиомиоцитов [4]. В связи с тем, что для получения одинакового количества аденозинтрифосфата (АТФ) в митохондриях кардиомиоцитов при использовании глюкозы требуется меньше кислорода, чем при использовании жирных кислот, назначение триметазида больным со стенозирующим коронарным атеросклерозом сопровождается уменьшением приступов стенокардии напряжения, улучшением сократительной функции миокарда левого желудочка и снижением риска развития аритмий, развивающихся вследствие ишемии клеток проводящей системы сердца и кардиомиоцитов [5]. Помимо этого, триметазидин обладает способностью подавлять фиброз миокарда, развивающийся с участием НАДФ-оксидазы, реактивных соединений кислорода и фактора роста соединительной ткани [6].

Учитывая механизмы его действия, предполагают, что триметазидин, давая антиишемический и антифибротический эффекты, может также способствовать снижению инсулинорезистентности (ИР) и оказывать, прямо или косвенно, положительное влияние на процессы сосудистого воспаления, лежащие в основе патогенеза атерогенеза и острого атеротромбоза.

Особый интерес представляет изучение влияния триметазидина, назначаемого совместно со статинами и β -адреноблокаторами, на уровни глюкозы в крови. Назначение β -адреноблокаторов и статинов сопровождается значительным снижением смертности и других нежелательных сердечно-сосудистых событий у больных ИБС. Однако и первые, и, возможно, вторые могут оказывать неблагоприятное влияние на обмен углеводов, которое в некоторой степени уменьшает положительный эффект терапии [7, 8]. Согласно нашему предположению, дополнительное назначение триметазидина больным ИБС, получающим β -адреноблокаторы и статины, может способствовать снижению негативного влияния этих лекарственных средств (ЛС) на обмен углеводов и потенцировать их противоспалительное действие.

Нами изучено влияние триметазидина (Предизин, Геден Рихтер), назначаемого совместно с розувастатином и высоко-селективным β -адреноблокатором биспрололом, на уровни С-реактивного белка (СРБ) и глюкозы в плазме крови у больных стабильной стенокардией напряжения.

Под наблюдением находились 47 больных (29 мужчин и 18 женщин, возраст – от 42 до 76 лет, в среднем – $62,1 \pm 11,0$ года) стабильной стенокардией напряжения II–III функциональных классов (ФК). Критериями включения в исследование являлись: возраст от 46 до 69 лет; наличие ИБС: стабильная стенокардия (стенокардия напряжения) II–III ФК (по Канадской классификации), проявляющаяся типичными ангинозными приступами на фоне умеренной физической нагрузки, которые сопровождаются изменениями конечной части желудочковых комплексов на ЭКГ; отсутствие приема любых β -адреноблокаторов, статинов и препаратов триметазидина в последние 2 нед перед началом исследования.

В исследование не включали больных: с острым коронарным синдромом; сахарным диабетом (СД); острой сердечной, легочной, почечной или печеночной недостаточностью; тяжелой стенокардией напряжения (IV ФК); артериальной гипертензией (АГ) III степени или диагностированной вторичной (симптоматической) АГ; перенесших острые воспалительные, инфекционные заболевания с уровнями СРБ >10 мг/л в течение 4 нед до включения в исследование, а также тех, кому нельзя назначать триметазидин, β -адреноблокаторы и статины из-за противопоказаний или выявленной ранее непереносимости триметазидина, биспролола или розувастатина.

После первичного обследования и рандомизации с использованием метода «закрытых конвертов» больные, отвечающие критериям включения в исследование, были разделены на 2 группы – основную ($n=24$) и контрольную ($n=23$). Больные основной группы получали триметазидин (Предизин, Геден Рихтер) в дозе 70 мг/сут. Всем больным назначали розувастатин в дозе 10 мг и биспролол в начальной дозе 5 мг/сут, которую в дальнейшем под контролем АД, частоты сердечных сокращений (ЧСС) и переносимости повышали до 10 мг/сут. При необходимости под контролем АД назначали амлодипин в дозе 5–10 мг. Все больные получали пре-

параты ацетилсалициловой кислоты и по показаниям – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), диуретики и др.

Продолжительность наблюдения составила 4 нед. Антиангинальное действие терапии оценивали по частоте приступов стенокардии и (или) числу таблеток нитроглицерина короткого действия, принятых для купирования приступов стенокардии.

Перед включением в исследование и через 4 нед выполняли суточное мониторирование ЭКГ с использованием двухканального холтеровского монитора MT-100 (Schiller AG, Швейцария). Анализ результатов мониторирования, включая данные о вариабельности сердечного ритма, проводили с помощью специализированного программного обеспечения (программа MT-200, Schiller AG, Швейцария). После автоматизированной программной обработки результатов мониторирования на персональном компьютере выполнялись коррекция и маркировка комплексов QRS. Анализировали показатели сердечного ритма и проводимости в течение 24-часового периода мониторирования, изменения конечной части желудочковых комплексов, которые сопоставляли с данными дневника пациента.

Лабораторные исследования выполняли в течение первых суток после госпитализации и через 4 нед наблюдения. Помимо рутинных лабораторных исследований (общий анализ крови, общий анализ мочи и биохимический анализ крови, в том числе – определение уровней мочевины, креатинина, аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, γ -глутамилтрансферазы и щелочной фосфатазы), у всех больных определяли уровень СРБ в крови. Для определения лабораторных показателей образцы венозной крови брали утром между 8 и 10 ч натощак. Исследуемые образцы центрифугировали при 1500 об/мин в течение 15 мин при температуре 20°C , плазму отбирали и хранили при температуре -20°C . Содержание СРБ в плазме крови определяли методом иммунотурбидиметрии с латексным усилением в микропланшетном формате (Orion Diagnostics, Финляндия).

Результаты исследований обрабатывали с использованием пакета прикладных программ для научно-технических расчетов PASW Statistics 17.0 (SPSS Inc.). Для оценки межгрупповых различий использовали непараметрический U-критерий Манна–Уитни, для оценки корреляционной связи количественных признаков – метод ранговой корреляции Кендалла. Достоверность различий качественных признаков оценивали путем построения таблиц сопряженности и их анализа с помощью критерия χ^2 .

Результаты обследования больных ИБС представлены в табл. 1. Стабильная стенокардия II ФК была у 25 (53,2%) человек, III ФК – у 22 (46,8%). Инфаркт миокарда (ИМ) перенес 21 (44,7%) больной. Длительность ИБС составила в среднем $7,3 \pm 2,4$ года (от 3 до 14 лет). Достоверных различий изучаемых показателей у больных основной и контрольной групп не было (см. таблицу), что позволило провести корректный сравнительный анализ.

Нежелательных побочных явлений на фоне медикаментозной терапии не отмечалось. К концу 2-й недели наблюдения на фоне терапии среднее число приступов стенокардии и потребность в приеме препаратов нитроглицерина короткого действия (число таблеток) у больных основной и контрольной групп снизилось соответственно с $7,7 \pm 4,2$ до $2,1 \pm 1,1$ ($p < 0,05$) и с $7,4 \pm 3,9$ до $2,3 \pm 1,2$ ($p < 0,05$); различия результатов в группах были статистически недостоверными. К концу периода наблюдения ни у кого из больных приступов стенокардии

напряжения не отмечалось, потребности в дополнительном назначении препаратов нитроглицерина не было, изменений конечной части желудочковых комплексов при проведении суточного мониторирования ЭКГ не регистрировалось. В основной и контрольной группах соответственно 16 (66,7%) из 24 больных и 17 (73,9%) из 23 ($p < 0,05$) к концу исследования получали биспролол в дозе 10 мг, остальные – в дозе 5 мг/сут; средние дозы биспролола составили соответственно $8,3 \pm 2,9$ и $8,7 \pm 2,8$ мг/сут ($p < 0,05$).

Амлодипин, назначаемый для достижения полной ремиссии стенокардии напряжения, к концу исследования получали 11 больных основной группы (9 – в дозе 5 мг/сут и 2 – в дозе 10 мг/сут) и 16 – в контрольной (10 – в дозе 5 мг/сут и 6 – в дозе 10 мг/сут). Средние дозы амлодипина были достоверно ниже в основной группе больных, которые получали триметазидин (соответственно $2,7 \pm 0,7$ и $4,8 \pm 0,7$ мг/сут; $p = 0,046$; данные представлены в виде: «среднее \pm статистическая ошибка среднего»).

Исходно средние уровни СРБ в группах достоверно не различались. На фоне терапии они достоверно снизились: с $7,6 \pm 4,2$ до $3,7 \pm 3,8$ мг/л ($p = 0,023$) в основной группе и с $7,7 \pm 3,8$ до $5,4 \pm 3,9$ мг/л ($p = 0,039$) – в контрольной. К концу исследования у больных, принимавших, помимо β -адреноблокаторов и статинов, триметазидин (основная группа), уровни СРБ были ниже, чем в контроле, однако различия не достигли степени статистической достоверности и носили характер тенденции (соответственно $3,7 \pm 3,8$ и $5,4 \pm 3,9$ мг/л; $p = 0,086$) (см. рисунок).

Клинический пример

Больная Н., 65 лет, наблюдалась с диагнозом: ИБС: стенокардия напряжения III ФК, постинфарктный кардиосклероз (ИМ в 2008 и 2011 г.), недостаточность кровообращения II степени, состояние после перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения в 2009 г., нарушенная толерантность к глюкозе, ожирение. На фоне приема биспролола (Бидон) – 5 мг/сут, лизиноприла (Диро-

тон) – 5 мг/сут и индапамида – 1,5 мг/сут явления сердечной недостаточности сведены к минимуму, сохранялись приступы стенокардии (1–2 в день) на фоне умеренной небольшой физической нагрузки. При проведении коронароангиографического исследования выявлены множественные кальцинированные стенозы в ветвях левой коронарной артерии, в том числе в дистальном сегменте основного ствола, окклюзия в среднем сегменте правой коронарной артерии. Реваскуляризация не была выполнена в связи с высоким периоперационным риском коронарного шунтирования и трудностями проведения транслюминальной ангиопластики. Сложность данного случая определялась, с одной стороны, невозможностью реваскуляризации коронарных артерий, а с другой – развитием артериальной гипотонии при попытке увеличения дозы β -адреноблокатора или добавлении антагониста кальция. Больной были назначены триметазидин (Предизин) в дозе 70 мг/сут и розувастатин (Мертинил) в дозе 10 мг/сут. Через 2 нед на фоне лечения больная активных жалоб не предъявляла, приступы стенокардии не беспокоили, при суточном мониторировании ЭКГ диагностически значимых изменений конечной части желудочковых комплексов не отмечалось. Уровни глюкозы натощак снизились с 6,1 до 5,2 ммоль/л, СРБ – с 9,0 до 4,0 мг/л.

Результаты данного рандомизированного пилотного исследования показали, что триметазидин в дозе 70 мг/сут (Предизин, Гедеон Рихтер), назначаемый совместно с биспрололом и розувастатином, хорошо переносится и позволяет существенно уменьшить частоту приступов стенокардии. Это подтверждается тем, что для достижения эффективного антиангинального действия комбинированной терапии больным основной группы требовались в среднем достоверно меньшие дозы амлодипина.

Согласно данным исследований последних лет, триметазидин является антиангинальным ЛС, действие которого

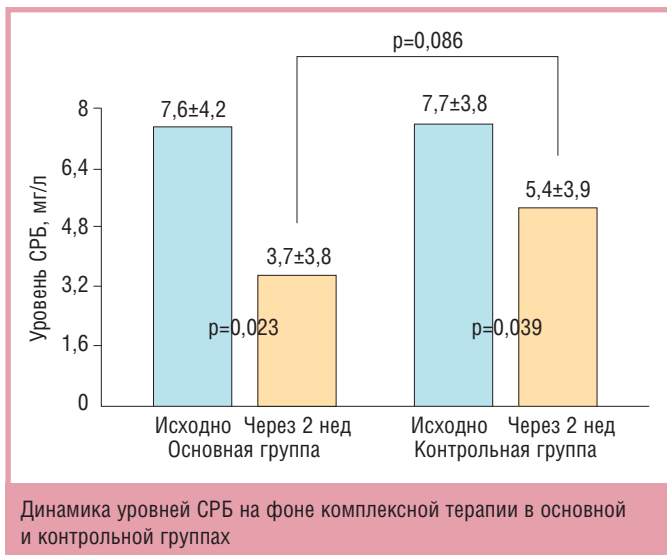
связано с повышением биодоступности глюкозы в качестве энергетического субстрата для кардиомиоцитов, в результате чего снижается потребность миокарда в кислороде [4]. Положительное влияние триметазидина на ИР может объясняться более интенсивной утилизацией глюкозы не только кардиомиоцитами, но и скелетными мышцами [9].

В основной группе прием триметазидина на фоне приема биспролола и розувастатина сопровождался тенденцией к снижению уровней глюкозы натощак ($p = 0,053$). Различия не достигли уровня статистической значимости, вероятно, из-за того, что в исследование не включали больных СД и исходные уровни глюкозы в крови больных в начале исследования были невысокими. Вместе с тем результаты ряда работ

Исходные показатели у больных изучаемых групп (M \pm m)

Показатель	Триметазидин+розувастатин (n=24)	Розувастатин (n=23)	p
Мужчины/женщины	17/7	12/11	0,3
Средний возраст, годы	62,9 \pm 11,1	61,3 \pm 10,9	0,8
Стенокардия напряжения, ФК:			
II	11	14	0,6
III	13	9	
ИМ в анамнезе, абс. (%)	10 (41,7)	11 (47,8)	0,3
Систолическое АД, мм рт. ст.	146,4 \pm 5,9	147,1 \pm 6,2	0,8
Диастолическое АД, мм рт. ст.	79,3 \pm 8,1	85,8 \pm 8,4	0,9
ЧСС в минуту	78,6 \pm 5,5	76,9 \pm 4,9	0,8
ИМТ, кг/м ²	28,1 \pm 4,7	29,3 \pm 4,2	0,3
Уровень глюкозы в крови натощак, ммоль/л	5,8 \pm 1,1	5,9 \pm 1,2	0,7
Уровень ОХС, ммоль/л	7,6 \pm 1,3	7,7 \pm 1,4	0,8
Число приступов стенокардии в неделю	7,7 \pm 4,2	7,4 \pm 4,9	0,6
Депрессия сегмента ST>0,2 мВ при суточном ЭКГ-мониторировании на фоне тахикардии, n	2,3 \pm 1,1	2,2 \pm 1,1	0,8

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; ОХС – общий холестерин.



свидетельствуют о том, что у больных с метаболическим синдромом, нарушенной толерантностью к глюкозе и СД типа 2 прием триметазида может способствовать снижению повышенных уровней сахара в крови [10, 11].

По результатам данного исследования, прием высококардиоселективного β -адрено-блокатора бисопролола в дозе 5–10 мг/сут и розувастатина в дозе 10 мг/сут не сопровождался повышением уровней глюкозы в крови. Показано, что прием β -адреноблокаторов с невысокой кардиоселективностью может сопровождаться развитием ИР и повышением риска развития СД типа 2 [8, 12, 13]. Однако, согласно данным многочисленных исследований, даже при длительном приеме (на протяжении 5 лет и более) высококардиоселективного бисопролола в дозах 5–10 мг/сут не отмечается его значимого влияния на обмен углеводов и жиров [14, 15]. В последние годы высказываются предположения, что статины могут оказывать нежелательное влияние на ИР и способствовать развитию СД [7, 16]. Но, как было показано в недавно опубликованном анализе результатов исследования JUPITER [17], прием статинов, в частности розувастатина в дозе 20 мг/сут, приводил лишь к «демаскированию» скрытого, недиагностированного СД типа 2 у лиц с метаболическим синдромом и нарушенной толерантностью к глюкозе и не повышал риск развития СД у лиц с уровнями глюкозы натощак $<5,9$ ммоль/л [17]. Возможно также, что для доказательства достоверного влияния триметазида на уровни глюкозы в крови требуются большие время наблюдения и число участников, чем в данном пилотном исследовании.

Существенных изменений уровней липидов, несмотря на прием статинов, в данном исследовании не выявлено. Это связано с тем, что период наблюдения составил 2 нед, в то время как достоверные изменения уровней ОХС и ХС ЛПНП отмечаются, как правило, спустя 3–4 нед после начала приема препарата, а ХС ЛПВП – лишь через 4–6 нед [18]. В то же время противовоспалительное действие статинов, проявляющееся снижением уровней ряда маркеров воспаления, в том числе и СРБ, можно выявить уже спустя 2 нед [19].

Обращает на себя внимание то, что у больных, получавших, помимо бисопролола и розувастатина, триметазидин отмечалось более выраженное снижение уровней СРБ в крови что, безусловно, не исключает необходимости даль-

нейших исследований. Влияние триметазида на уровни маркеров воспаления наблюдалось и в других исследованиях. Так, добавление триметазида к β -адреноблокаторам и ИАПФ при терапии больных с хронической сердечной недостаточностью, помимо улучшения сократительной функции левого желудочка через 18 мес наблюдения, сопровождалось стабилизацией уровня СРБ в крови, в то время как в контрольной группе он существенно возрос [20]. F. Kuralay и соавт. [21] показали, что прием триметазида приводит к снижению содержания в крови фактора некроза опухолей- α и СРБ после ангиопластики коронарных артерий. A. Dogan и соавт. [22] отметили снижение уровней СРБ и у больных с ангиоэктазиями коронарных артерий. Обусловлено ли наблюдаемое противовоспалительное действие триметазида непосредственным воздействием на клеточные или гуморальные факторы или оно является вторичным, еще предстоит выяснить. Однако большинство авторов предполагают, что противовоспалительное действие триметазида связано с улучшением метаболического статуса кардиомиоцитов и, возможно, эндотелиоцитов и гладкомышечных клеток сосудистой стенки [1, 23–25].

Таким образом, триметазидин (Предизин, Гедон Рихтер), принимаемый в дозе 35 мг дважды в день, является хорошо переносимым и эффективным ЛС, оказывающим, помимо антиишемического, дополнительные плейотропные действия, и может применяться в комплексной терапии больных стенокардией напряжения.

Литература

- Onay-Besikci A., Özkan S. Trimetazidine Revisited: A Comprehensive Review of the Pharmacological Effects and Analytical Techniques for the Determination of Trimetazidine // *Cardiovasc. Ther.* – 2008; 26 (2): 147–65
- Национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии ВНОК // *Кардиоваск. тер. и профилактик.* – 2008; 7 (6, прил. 4).
- Kutala V., Khan M., Mandal R. et al. Attenuation of Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury by Trimetazidine Derivatives Functionalized with Antioxidant Properties // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2006; 317: 921–8.
- Kantor P., 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: 580–8.
- Jayle C. et al. Comparison of protective effects of trimetazidine against experimental warm ischemia of different durations: early and long-term effects in a pig kidney model // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* – 2007; 292: 1082–93.
- Liu X. et al. Trimetazidine inhibits pressure overload-induced cardiac fibrosis through NADPH oxidase-ROS-CTGF pathway // *Cardiovasc. Res.* – 2010; 88: 150–8.
- Preiss D., Seshasai S., Welsh P. et al. Risk of incident diabetes with intensive dose compared with moderate-dose statin therapy // *JAMA.* – 2011; 305: 2556–64.
- Шевченко А.О., Шевченко О.П. Бета-адреноблокаторы. От класс-эффекта к уникальности отдельных представлений // *Врач.* – 2010; 3: 62–5.
- Bucci M., Borra R., Nägren K. et al. Trimetazidine reduces endogenous free fatty acid oxidation and improves myocardial efficiency in obese humans // *Cardiovasc. Ther.* – 2012; 30 (6): 333–41.
- Monti L., Setola E., Fragasso G. et al. Metabolic and endothelial effects of trimetazidine on forearm skeletal muscle in patients with type 2 diabetes and ischemic cardiomyopathy // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2006; 290: 54–9.
- Fragasso G., Piatti M. et al. Short- and long-term beneficial effects of trimetazidine in patients with diabetes and ischemic cardiomyopathy // *Am. Heart J.* – 2003; 146: 18.
- Lithell H. Effect of antihypertensive drugs on insulin, glucose, and lipid metabolism // *Diabetes Care.* – 1991; 14: 203–9.
- Bakris G., Fonseca V., Katholi R. et al. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial // *JAMA.* – 2004; 292: 2227–36.

14. Dominguez L. et al. Bisoprolol and captopril effects on insulin receptor kinase activity in essential hypertension // *Am. J. Hypertens.* – 1997; 10: 1349.
15. Fogari R., Zoppi A., Pasotti C. et al. Plasma lipids during chronic antihypertensive therapy with different beta-blockers // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 1989; 14 (7): 28–32.
16. Sattar N., Preiss D., Murray H. et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials // *Lancet.* – 2010; 375 (9716): 735–42.
17. Ridker P. et al. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial // *Lancet.* – 2012; 380 (9841): 565–71.
18. Шевченко О.П., Шевченко А.О. Статины. Ингибиторы ГМК-КоА-редуктазы / М.: Реафарм, 2003.
19. Дворянкова Е.В., Шевченко А.О., Шевченко О.П. и др. Эффективность и безопасность симвастатина у больных распространенным псориазом // *Дальневост. вестн. дерматовенерол., косметол. и пластич. хир.* – 2010; 1 (7): 22–6.
20. Napoli P., Taccardi A., Barsotti A. Long term cardioprotective action of trimetazidine and potential effect on the inflammatory process in patients with ischaemic dilated cardiomyopathy // *Heart.* – 2005; 91: 161–3.
21. Kuralay F., Altekin E., Yazlar A. et al. Suppression of angioplasty-related inflammation by pre-procedural treatment with trimetazidine // *Tohoku J. Exp. Med.* – 2006; 208: 203–12.
22. Dogan A., Ozyaydin M., Gedikli O. et al. Effect of trimetazidine on exercise performance in patients with coronary artery ectasia // *Jpn Heart J.* – 2003; 44: 463–70.
23. Topal E., Ozdemir R., Barutcu I. et al. The effects of trimetazidine on heart rate variability in patients with slow coronary artery flow // *J. Electrocardiol.* – 2006; 39: 211–8.
24. Di Napoli P., Chierchia S., Taccardi A. et al. Trimetazidine improves post-ischemic recovery by preserving endothelial nitric oxide synthase expression in isolated working rat hearts // *Nitric. Oxide.* – 2007; 16: 228–36.
25. Tuunanen H. et al. Trimetazidine, a Metabolic Modulator, Has Cardiac and Extracardiac Benefits in Idiopathic Dilated Cardiomyopathy // *Circulation.* – 2008; 118: 1250–8.

EFFECT OF TRIMETAZIDINE IN A ROSUVASTATIN-BISOPROLOL COMBINATION ON BLOOD LEVELS OF C-REACTIVE PROTEIN AND GLUCOSE IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE

*A. Shevchenko*², MD; *O. Shevchenko*¹; *T. Khalilyulin*², Candidate of Medical Sciences; *V. Pavlov*¹, Candidate of Medical Sciences; *O. Serdyuk*¹, *A. Peredelkina*¹
¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University,
²Acad. V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs

This controlled pilot study showed that just 2 weeks after therapy with bisoprolol and rosvastatine, the trimetazidine (Predizine)-treated patients with stable angina pectoris without diabetes mellitus had lower blood glucose and C-reactive protein levels and fewer angina attacks and needed less additional use of nitroglycerin and amlodipine.

Key words: trimetazidine, metabolism, glucose, inflammation, angina pectoris.

ВЛИЯНИЕ КУДЕСАНА НА ЦИТОХРОМ P450 3A4: ИССЛЕДОВАНИЕ ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКИМИ МЕТОДАМИ

В. Шумянцева², доктор биологических наук, профессор,
Е. Ших¹, доктор медицинских наук, профессор,
А. Махова¹, кандидат медицинских наук,
Т. Булко², **Е. Супрун**², кандидат биологических наук
¹Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
²Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича
E-mail: chih@mail.ru

Электрохимический анализ показал, что Кудесан за счет антиоксидантного действия способен повлиять на метаболизм лекарственных препаратов при комплексной терапии путем индуцирования активности цитохрома P450 3A4. Это может найти широкое применение у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Ключевые слова: свободные радикалы, Кудесан, цитохром P450 3A4, взаимодействие, ферментные электроды, антиоксиданты.

Со свободными радикалами в организме связывают один из наиболее важных механизмов повреждающего воздействия на клетки. Разрушительное действие свободных радикалов проявляется в ускорении процессов старения организма, провоцировании повреждающего воздействия на различные ткани и системы организма, включая клетки мозга, сердца, кроветворной, иммунной системы и др. Доказана роль свободнорадикального окисления в патогенезе таких заболеваний, как атеросклероз [1, 2], болезнь Альцгеймера, нарушение мозгового кровообращения, ангиопатии при сахарном диабете (СД), дегенеративные заболевания суставов и позвоночника, катаракта, некоторые виды злокачественных опухолей, системных заболеваний, онкологическая патология [3].

В ходе крупных эпидемиологических исследований установлена связь между низким содержанием естественных антиоксидантов в организме и достоверным увеличением риска сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, хорошо известна роль свободных радикалов в механизме ишемии и реперфузии миокарда [2, 4]. Поэтому в современной медицине все большее значение приобретают препараты, способные интенсифицировать метаболические процессы в клетках организма, повышать антиоксидантную защиту и подавлять активность в нем свободнорадикальных процессов [3].

В этом плане одной из наиболее перспективных групп является природная система антиоксидантов, представленная прежде всего витаминами и витаминоподобными веществами (токоферол, витамин А, каротиноиды, аскорбат, убихинон) – вследствие их доступности, распространенности в природе, лучшей изученности и биосовместимости с организмом человека.