

## ПЕРСПЕКТИВЫ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ

**М. Мельник**, доктор медицинских наук, профессор  
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова  
E-mail: melnik.m.v@gmail.com

Оценивается роль фармакологической модуляции процессов метаболизма в миокарде при лечении пациентов со стабильной стенокардией.

**Ключевые слова:** стабильная стенокардия, метаболическая терапия, триметазидин, Предуктал МВ.

Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в России остается высокой как по общим, так и по стандартизованным показателям. Несмотря на накопленный практический опыт в области профилактики и ранней диагностики, а также возможности современных медикаментозных и хирургических методов лечения, ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается главной причиной сердечно-сосудистой смертности в нашей стране. ИБС может дебютировать остро – развитием инфаркта миокарда или внезапной сердечной смерти, но нередко сразу переходит в хроническую форму. В таких случаях одним из ее основных проявлений является стабильная стенокардия напряжения. По данным ГНИЦ профилактической медицины, в Российской Федерации почти 10 млн трудоспособного населения страдают ИБС, более чем у 1/3 из них имеется стабильная стенокардия [1]. Только около 40–50% больных стенокардией знают о наличии у них болезни и получают соответствующее лечение, а в 50–60% случаев заболевание остается нераспознанным.

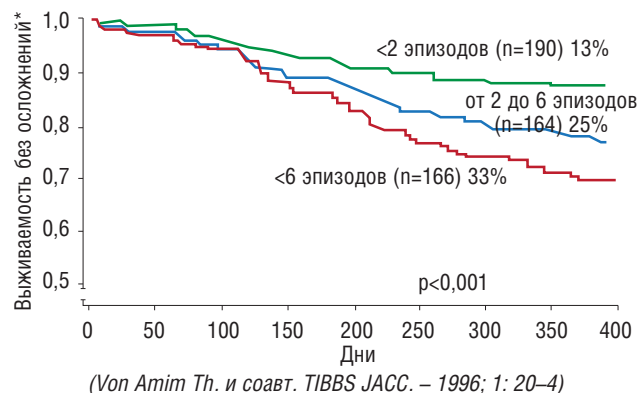
Стабильная стенокардия напряжения – наиболее часто диагностируемая форма ИБС, в основе которой в большинстве случаев лежит атеросклеротическое поражение коронарных артерий. С этим заболеванием встречаются не только кардиологи и терапевты, но и врачи других специальностей. Согласно клиническим рекомендациям Минздрава России «Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца» (2013), основой лечения хронической ИБС являются модификация устранимых факторов риска и комплексная медикаментозная терапия, осуществляемая неопределенно долго, с целью улучшения прогноза и качества жизни пациентов [2].

Принятые в 2013 г. рекомендации Европейского общества кардиологов [3] касаются средств, улучшающих прогноз при стабильной стенокардии; к ним отнесены ацетилсалициловая кислота, статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина 1-го типа. К антиишемическим средствам 1-й линии терапии, влияющим на качество жизни пациентов, отнесены нитраты короткого действия, β-адреноблокаторы (БАБ), антагонисты кальция (АК), к средствам 2-й линии терапии – ряд средств, включая препараты метаболического действия (триметазидин МВ), которые могут быть использованы в качестве дополнения к стандартным сред-

ствам (БАБ, АК и др.) или в качестве альтернативы им при плохой переносимости (класс доказательств IIb, уровень доказательности В).

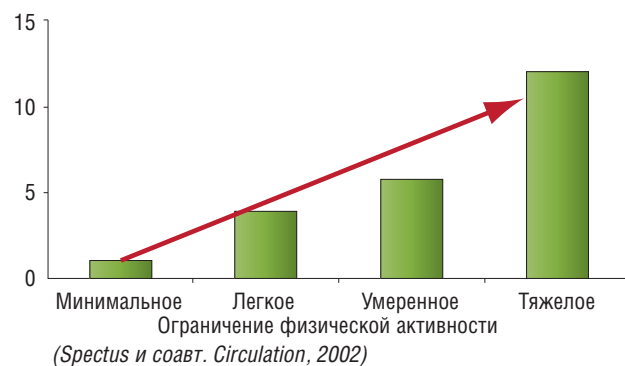
Согласно данным исследования TIBBS [4], устранение или по крайней мере уменьшение частоты приступов стенокардии является стратегической целью лечения пациентов с ИБС, поскольку число болевых эпизодов четко коррелирует с выживаемостью пациентов (рис. 1). Кроме того, страдающие стенокардией часто значительно ограничивают физическую активность, стремясь предотвратить возникновение болевого приступа или его эквивалента. При этом риск смерти при тяжелом ограничении физической активности в 11,5 раза выше, чем при минимальном ее ограничении (рис. 2).

Ввиду того, что стенокардия обусловлена преходящей ишемией миокарда (вследствие дисбаланса между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой по коронарным артериям), метаболическая терапия стенокардии нацелена на улучшение эффективности утилизации кислорода миокардом в условиях ишемии, а основной ее мишенью является кардиомиоцит. В современной клинической практике из множества метаболических препаратов, или цитопротекторов, лишь триметазидин доказал свою эффективность при лечении этого заболевания.



**Рис. 1.** Зависимость выживаемости больных стенокардией от числа болевых эпизодов (данные исследования TIBBS).

\*До 1-го события (смерть, инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, аортокоронарное шунтирование, стентирование)



**Рис. 2.** Риск летального исхода в течение 1 года в зависимости от качества жизни по SAQ (шкала ограничения физической активности)

**Триметазидин** улучшает метаболические процессы в ишемизированном миокарде за счет селективного ингибирования 3-кетоацил-КоА-тиолазы – фермента, необходимо для окисления жирных кислот, уменьшая ишемию за счет усиления метаболизма глюкозы по сравнению с метаболизмом жирных кислот [5]. Механизм действия триметазида связан с подавлением  $\beta$ -окисления жирных кислот и усилением окисления пирувата в условиях ишемии, что приводит к сохранению в кардиомиоцитах необходимого уровня аденозинтрифосфата (АТФ). В итоге триметазидин МВ улучшает эффективность образования АТФ, увеличивая синтез АТФ в среднем на 33%, и защищает клетки миокарда от отрицательных последствий ишемии [6]. Увеличение синтеза АТФ способствует нормализации сократительной функции кардиомиоцитов при ишемии. Одновременно триметазидин удаляет жирные кислоты из цитоплазмы и стимулирует их встраивание в фосфолипиды плазматической мембраны, восстанавливая ее барьерные свойства, ионный гемостаз и электрическую активность. Препарат также снижает содержание маркеров окислительного стресса (малондиальдегида и гидропероксидов), с чем связывают его антиоксидантный эффект. Кроме того, триметазидин улучшает эндотелийзависимую вазодилатацию. Важно также отсутствие непосредственного гемодинамического эффекта, влияния на проводящую систему сердца и уровень гликемии, что позволяет назначать триметазидин пациентам с артериальной гипотензией, нарушениями ритма и проводимости, сахарным диабетом. С учетом большого вклада ишемических синдромов в развитие левожелудочковой дисфункции и ХСН триметазидин используется и у указанной категории больных. Перспективным представляется также применение препарата у пациентов, подвергшихся процедурам реваскуляризации миокарда.

Доказательная база по эффективности применения триметазида в клинической практике у пациентов с ИБС весьма убедительна. Первым метаанализом, изучавшим эффективность использования триметазида в терапии стабильной стенокардии, был анализ 12 рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых клинических исследований за период с 1985 по 2001 г., включивший 868 пациентов [7]. Из результатов метаанализа следует, что триметазидин, в дополнение к стандартной антиангинальной терапии, достоверно снижал частоту приступов стенокардии и увеличивал толерантность к физической нагрузке. В 2005 г. были опубликованы данные Кокрановского метаанализа, включившего 23 клинических исследования [8]. Анализ результатов терапии 1378 пациентов с ИБС, принимавших триметазидин, показал значительное снижение еженедельных эпизодов стенокардии, а также увеличение времени физической нагрузки до появления на ЭКГ депрессии сегмента *ST* на 1 мм и более по сравнению с плацебо. Крупнейший на сегодняшний день метаанализ (218 исследований с общим числом пациентов 19 028) подтвердил улучшение толерантности к физической нагрузке, а также уменьшение количества приступов стенокардии в неделю и количества нитратов короткого действия на фоне приема триметазида в сравнении с плацебо [9]. Общая продолжительность физической нагрузки у больных, получавших триметазидин, возросла в среднем на 46% (95% доверительный интервал – ДИ – 28–66), продолжительность нагрузки до появления депрессии интервала *ST* на 1 мм увеличилась на 55% (95% ДИ – 35–77), время до появления загрудинной боли – на 54% (95% ДИ – 24–84).

Проводили также сравнение антиишемического эффекта триметазида с дигидропиридиновыми АК, нитратами длительного действия, никорандилом и ранолазином, применяемыми в качестве монотерапии и в дополнение к антиангинальной терапии. Оказалось, что активность триметазида не уступает таковой других антиишемических препаратов, что подтверждает его эффективность при стабильной стенокардии. Согласно данным всех метаанализов, переносимость триметазида была лучше, чем антиангинальных препаратов с гемодинамическим действием; побочные эффекты возникали крайне редко [7–9].

Возможности комбинированной терапии стабильной стенокардии изучены [10] у 1213 пациентов. Анализ результатов показал, что добавление триметазида МВ к предшествующей терапии стенокардии различными классами антиангинальных средств (БАБ, АК, пролонгированные нитраты) существенно повышало результаты лечения в любом случае, но лучший эффект достигался в комбинации с БАБ: число приступов стенокардии в неделю на фоне комбинированного лечения БАБ и триметазином МВ уменьшилось в 4 раза.

Рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование VASCO-angina [11] также выявило преимущества добавления триметазида МВ к БАБ: значительно повышалась переносимость физической нагрузки – прирост времени до депрессии сегмента *ST* при проведении нагрузочных проб был в 3 раза выше при добавлении к атенололу триметазида МВ [11]. Результаты этих исследований подтверждают факт синергетического действия триметазида МВ и БАБ. Триметазидин МВ повышает поступление доступной миокарду энергии, в то время как  $\beta$ -блокатор снижает потребность в ней. Поэтому они дополняют действие друг друга и максимально эффективно восстанавливают энергетический баланс клеток ишемизированного миокарда.

В документе «Согласованное мнение экспертов о целесообразности использования миокардиального цитопротектора триметазида (Предуктала МВ) в комплексной терапии больных с хроническими формами ишемической болезни сердца» [12] при определении места триметазида МВ в комбинированной терапии больных с ИБС отмечено, что антиангинальная и противоишемическая эффективность препарата, принимаемого в сочетании с БАБ, превосходит действие пролонгированных нитратов и антагонистов кальция, поэтому при необходимости усиления антиангинальной терапии пациентам, получающим БАБ, к терапии целесообразно добавлять триметазидин МВ [12].

Триметазидин МВ продемонстрировал высокую эффективность в лечении стабильной стенокардии у пожилых пациентов. В исследовании TRIMER (Trimetazidine in Elderly People), проведенном в России у 72 пациентов в возрасте 65–80 лет со стабильной стенокардией напряжения II–III ФК, 3-месячное лечение Предукталом МВ уменьшало частоту приступов стенокардии, увеличивало продолжительность нагрузочной пробы и снижало частоту появления депрессии сегмента *ST* на ЭКГ; отмечена также положительная динамика качества жизни [13].

Поскольку триметазидин активизирует в миокарде метаболизм глюкозы, а также улучшает функцию эндотелия, преимущественное использование в качестве энергетического субстрата глюкозы вместо свободных жирных кислот, по-видимому, дает дополнительный эффект при лечении больных сахарным диабетом и ИБС. В исследовании

ПАРАЛЛЕЛЬ [14] у пациентов старше 60 лет, страдающих сахарным диабетом или перенесших инсульт, добавление триметазидина МВ к  $\beta$ -блокатору обеспечило более выраженный антиангинальный эффект, чем добавление изосорбида динитрата.

Изучение эффективности триметазидина в исследовании TRIMPOL-I [15] у 700 мужчин и женщин при положительной пробе с физической нагрузкой без значительного эффекта от лечения длительно действующими нитратами или АК показало, что добавление триметазидина МВ приводило к статистически достоверному снижению частоты приступов стенокардии. В ходе исследования также было обнаружено значительное снижение концентрации эндотелина-1, что подтверждает положительное влияние этого препарата на сердце и сосудистый эндотелий. В исследовании TRIMPOL-II [16] у 227 больных со стенокардией присоединение триметазидина МВ к лечению метопрололом (100 мг/сут) через 12 нед привело к статистически достоверному увеличению продолжительности пробы с физической нагрузкой: до достижения депрессии сегмента ST на 1 мм — на 28,5%, до начала возникновения приступа стенокардии — на 27,4% ( $p < 0,01$ ).

Выраженность положительного эффекта триметазидина МВ возрастает по мере роста продолжительности лечения. Данные исследования ПЕРСПЕКТИВА [17] свидетельствуют о том, что через 1 год непрерывной терапии триметазидином МВ количество приступов стенокардии уменьшалось на 70%, в то время как при стандартной терапии оно вновь увеличивалось. Такой выраженный антиангинальный эффект препарата приводит к уменьшению функционального класса стенокардии — через год лечения каждый 5-й пациент, получавший триметазидин МВ, переходит в I ФК, что является одной из основных целей лечения больных стенокардией.

Оригинальная лекарственная форма триметазидина МВ — Предуктал МВ (35 мг) обеспечивает равномерное распределение действующего вещества в объеме гидрофильного матрикса, что способствует его постепенному и длительному высвобождению. По сравнению с триметазидином короткого действия (20 мг), концентрация действующего вещества при приеме Предуктала МВ удерживается в плазме в терапевтическом диапазоне примерно в 3 раза дольше. Важно также сохранение более чем на 30% высокой концентрации препарата в утренние часы (до очередного утреннего приема), что служит защитой миокарда от ишемии в это время суток — в период наивысшего риска сердечно-сосудистых осложнений. Кроме того, прием препарата 2 раза в сутки обеспечивает более удобный режим дозирования и повышает приверженность больных лечению.

Не менее важен при длительной терапии больных стабильной стенокардией вопрос о выборе оригинального или воспроизведенного лекарственного средства [18]. Данные ряда исследований свидетельствуют о преимуществе оригинального Предуктала МВ по сравнению с воспроизведенными формами (генериками). Так, R. Gupta и соавт. [19] показали, что при комбинированной терапии пациентов со стенокардией в случае замены генериков на Предуктал МВ количество приступов стенокардии в неделю уменьшалось на 78%, а число принятых доз нитроглицерина — на 75%. В исследовании ЭФФЕКТ продемонстрировано, что перевод с неэффективного генерика на Предуктал МВ обуславливает выраженное снижение частоты приступов и потреб-

ности в нитратах короткого действия, а также приводит к снижению числа госпитализаций [20]. А.В. Фендрикова и В.В. Скибицкий [21] выявили уменьшение числа приступов ангинозных болей на 63% и количества потребляемых таблеток (доз) нитроглицерина – на 65% ( $p < 0,01$ ) при замене генериков триметазидина на Предуктал МВ. На фоне терапии количество баллов по визуальной аналоговой шкале увеличилось с  $45,3 \pm 13,8$  до  $71,6 \pm 11,9$  ( $p < 0,0001$ ). Кроме того, лечение Предукталом МВ оказалось более рациональным с позиции фармакоэкономики – соотношение «стоимость терапии за 1 нед в рублях/количество предотвращенных приступов стенокардии в неделю» оказалось минимальным при использовании оригинального препарата. Проведенные фармакоэкономические исследования свидетельствуют об экономической целесообразности включения Предуктала МВ в комплексную терапию пациентов с ИБС.

Накопленная доказательная база по эффективности триметазидина МВ при лечении больных стабильной стенокардией оказалась настолько убедительной, что триметазидин был включен как в рекомендации Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению стабильной стенокардии, так и в клинические рекомендации Минздрава России по лечению хронической ИБС, как полноправный препарат для терапии стенокардии [2, 3]. Он является первым (и на сегодняшний день единственным) препаратом метаболического действия, сопоставимым по антиангинальному эффекту с  $\beta$ -блокаторами, блокаторами кальциевых каналов и нитратами, а хорошая переносимость и отсутствие противопоказаний для назначения триметазидина МВ служат важным аргументом в пользу его более широкого применения в современных условиях.

## Литература

- Оганов Р.Г., Лепехин В.К., Фитилев С.Б. и др. Особенности диагностики и терапии стабильной стенокардии в Российской Федерации (международное исследование АТР «AnginaTreatmentPattern») // Кардиология. – 2003; 5: 9–15.
- Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца. Клинические рекомендации. Разработаны по поручению Минздрава России, утверждены Обществом специалистов по неотложной кардиологии и профильной комиссией по кардиологии / М., 2013; 69 с.
- 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 (38): 2949–3003.
- Von Arnim T. et al. Medical treatment to reduce total ischaemic burden: Total Ischemic Burden Bisoprolol Study (TIBBS), a multicenter trial comparing bisoprolol and nifedipine // J. Am. Coll. Cardiol. – 1995; 1: 231.
- Katzung B. Basic and clinical pharmacology. 10<sup>th</sup> ed. / McGraw Hill, 2007.
- Fragasso G. et al. Effects of metabolic modulation by trimetazidine on left ventricular function and phosphocreatine/adenosine triphosphate ratio in patients with heart failure // Eur. Heart J. – 2006; 27: 942–8.
- Marzilli M., Klein W. Efficacy and tolerability of trimetazidine in stable angina: a meta-analysis of randomized, double-blind, controlled trials // Coron. Artery Dis. – 2003; 14 (2): 171–9.
- Ciapponi A., Pizarro R., Harrison J. Trimetazidine for stable angina // Cochr. Database System. Rev. – 2005; 4: CD003614 (<http://www.cochrane.org/reviews/en/ab003614.html>).
- Danchin N., Marzilli M., Parkhomenko O. et al. Efficacy comparison of trimetazidine with therapeutic alternatives in stable angina pectoris: A Network MetaAnalysis // Cardiology. – 2011; 120: 59–72.
- Nesukay E. Assessment of the most effective combination of antianginal medications in the treatment of patients with stable angina pectoris // WCC-12-ABS-1257.
- Vitale C., Spoletini I., Malorni W. et al. Efficacy of trimetazidine on functional capacity in asymptomatic patients with stable exertional angina – the VASCO-anginastudy // Int. J. Cardiol. – 2013; 168: 1078–81.
- Аронов Д.М., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н. и др. Согласованное мнение экспертов о целесообразности использования миокардиального цитопротектора триметазидина (Предуктала МВ) в комплексной терапии больных с хроническими формами ишемической болезни сердца // Пробл. женского здоровья. – 2012; 4 (7): 6–9.
- Сыркин А.Л., Лепехин В.К., Фитилев С.Б. и др. Триметазидин при стабильной стенокардии напряжения у больных старше 65 лет (TRIMEP – Trimetazidine in elderly people) // Кардиология. – 2002; 6: 24–31.
- Оганов Р.Г., Глезер М.Г., Деев А.Д. (от имени участников исследования). Результаты российского исследования ПАРАЛЛЕЛЬ: Программа по выявлению пациентов с неэффективной терапией  $\beta$ -адреноблокаторами и сравнительной оценке эффективности добавления к терапии триметазидина при стабильной стенокардии // Кардиология. – 2007; 3: 4–13.
- Szved H., Sadowski Z., Pachocki R. et al. The antiischemic effects and tolerability of trimetazidine in coronary diabetic patients. A substudy from TRIMPOL 1 // Cardiovasc. Drugs Ther. – 1999; 13 (3): 217–22.
- Szved H., Sadowski Z., Elikowski W. et al. 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 (24): 2267–74.
- Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Оганов Р.Г. Новые возможности триметазидина МВ в лечении ишемической болезни сердца в условиях реальной клинической практики // Кардиоваск. терапия и профилактика. – 2011; 6: 70–80.
- Сизова Ж.М. Взаимозаменяемость миокардиальных цитопротекторов в лечении больных с ишемической болезнью сердца. Трудные вопросы – простые решения // Рац. фармакотер. в кардиол. – 2013; 9 (2): 183–7.
- Gupta R., Sawhney J., Narain V. Treatment of stable angina pectoris with trimetazidine modified release in Indian primary-care practice // Am. J. Cardiovasc. Drugs. – 2005; 5: 325–9.
- Глезер М.Г., Сайгитов Р.Т. Приверженность больных со стабильной стенокардией к лечению триметазидином МВ и ее связь с частотой обращений за медицинской помощью по экстренным показаниям: результаты исследования ЭФФЕКТ // Кардиология. – 2012; 11: 4–11.
- Фендрикова А.В., Скибицкий В.В. Эффективность оригинального препарата триметазидина МВ у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и сохраняющимися на фоне применения генериков триметазидина приступами стенокардии (исследование ЭТАЛОН) // Кардиоваск. терапия и профилактика. – 2011; 10 (4): 96–100.

## METABOLIC THERAPY FOR STABLE ANGINA PECTORIS UNDER THE PRESENT-DAY CONDITIONS: ARE THERE PROSPECTS?

Professor **M. Melnik**, MD

*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University*

*Coronary heart disease holds leading positions in the structure of cardiovascular morbidity and mortality despite the introduction of myocardial revascularization procedures into clinical practice and the possibilities of standard antianginal therapy. When viewed in these perspectives, it is expedient to assess the role of pharmacological modulation of myocardial metabolic processes in the treatment of patients with stable angina pectoris.*

**Key words:** stable angina pectoris, metabolic therapy, trimetazidine, Preductal MB.