

Триметазидин у комплексній терапії ішемічної хвороби серця та асоційованих кардіологічних станів

І.П. КАТЕРЕНЧУК, д. мед. н., професор

/Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», Полтава/

Резюме

Триметазидин в комплексной терапии ишемической болезни сердца и ассоциированных кардиологических состояний

И.П. Катеренчук

В работе представлены данные об особенностях энергообеспечения миокарда в норме и при его ишемии, а также эффективность применения метаболитического цитопротектора триметазида в комплексном лечении ишемической болезни сердца и ассоциированных кардиологических состояний. Обосновывается целесообразность включения триметазида в схемы терапии указанных состояний.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, метаболитическая цитопротекция, триметазидин

Summary

Trimetazidin in Complex Therapy of Coronary Artery Disease and Associated Cardiological Conditions

I.P. Katerenchuk

This article represents data about features of energy supply of myocardium in normal conditions and in ischaemic state. Also represented the effectiveness of using trimetazidin in complex therapy of coronary artery disease and associated cardiological conditions. The practicability of adding trimetazidin in complex therapy in tis conditions is justified.

Key words: coronary artery disease, metabolic cytoprotection, trimetazidin

За нормальних умов функціонування організму скоротлива функція міокарда забезпечується споживанням кисню і метаболізмом жирних кислот. Ефективність роботи серця значною мірою залежить від інтенсивності ферментативних процесів і можливостей споживання кардіоміоцитами достатньої кількості кисню. Енергія, що вивільняється в процесі окислення жирів і вуглеводів, акумулюється у вигляді молекул АТФ і надходить до скорочувальних елементів кардіоміоцитів, де реалізується у формі систолічного скорочення міофібрил (підтримуючого необхідний рівень систолічного артеріального тиску – АТ) і активного діастолічного їх розслаблення. Ресинтез АТФ в клітині забезпечується завдяки окислювальному фосфорилуванню – процесу, який включає в себе окисний метаболізм вуглеводів і жирних кислот у матриксі мітохондрій, активне перенесення електронів з вуглецевмісних радикалів на відновлені молекули нікотинамід-аденін-динуклеотиду (NADH) і в мітохондріальний ланцюг електронного транспорту. Клітина витрачає АТФ дуже інтенсивно, і повне оновлення внутрішньоклітинних запасів АТФ відбувається кожні 10–15 секунд.

За таких умов функціонування інтактному міокарду притаманно:

- посилення коронарної перфузії та збільшення споживання кисню у відповідь на підвищення частоти серцевих скорочень (ЧСС) і приріст АТ;
- стабільна внутрішньоклітинна концентрація АТФ і АДФ.

В умовах ішемії метаболізм міокарда різко змінюється:

- пригнічується споживання кисню і синтезу АТФ, що призводить до зменшення внутрішньоклітинного вмісту АТФ, прискорення процесу гліколізу, накопичення в клітині лактату та зниження рН;
- ішемізований міокард, незважаючи на інтенсивне утворення лактату, продовжує отримувати більшу частину енергії (60–80%) за рахунок окислення жирних кислот;
- при ішемії процес окислення пірувату інгібується внаслідок швидкого окислення жирних кислот, що призводить до прискореного утворення лактату, внутрішньоклітинного ацидозу і зниження концентрації АТФ.

Сучасні фармакологічні підходи щодо усунення ішемії міокарда передбачають:

- припинення спазму коронарних артерій і відновлення їх нормальної прохідності;
- зменшення ЧСС і зниження АТ;
- покращення метаболізму міокарда.

Ішемічні розлади метаболізму міокарда можуть бути частково усунуті за допомогою метаболічних препаратів, що пригнічують процес окислення жирних кислот, таких як інгібітор 3-кетоацил-КоА-тіолази (3-KAT) – триметазидин.

Клінічні та фармакологічні особливості, що обґрунтовують доцільність застосування та переваги триметазидину

Триметазидин при його пероральному прийомі швидко абсорбується в кишечнику, причому його біодоступність досить висока. Стійка концентрація препарату досягається вже через 24 години після початку терапії і надалі залишається незмінною. Триметазидин не є ні індуктором, ні інгібітором окислювальних систем печінки (ізоферментів цитохрому P-450).

При ішемії міокарда порушується енергетичний обмін, характерними особливостями якого є активація бета-окислення жирних кислот, у результаті чого в кардіоміоцитах накопичуються недоокислені жирні кислоти і вільні радикали, підвищується внутрішньоклітинний ацидоз, збільшується проникність клітинних мембран, вивільняються внутрішньоклітинні ферменти, накопичуються іони кальцію і як наслідок – порушується скоротливість серцевого м'язу.

Якщо ішемія зберігається протягом тривалого часу, розвивається пошкодження мітохондріальних мембран, активізація лізосомальних ферментів, отже – загибель кардіоміоцитів.

Застосування триметазидину завдяки його здатності в умовах ішемії пригнічувати активність 3-кетואцил Ко-ензим А тіолази забезпечує більш ефективні шляхи утворення енергії – гліколіз (анаеробне розщеплення глюкози до лактату) і окисне декарбоксилювання (аеробне окислювання в циклі Кребса).

Триметазидин:

- здійснює позитивний вплив на всі порушення, які спостерігаються в ішемізованому міокарді;
- перешкоджає виснаженню джерел енергії (зокрема, глікогену) в серцевому м'язі, накопиченню вільних радикалів і недоокислених продуктів обміну;
- зменшує внутрішньоклітинний ацидоз і знижує вміст іонів натрію та кальцію в кардіоміоцитах;
- покращує обмін мембранних фосfolіпідів під час ішемії та реперфузії, знижує пасивну проникність мембран, а також підвищує їх стійкість до гіпоксичних та механічних пошкоджень.
- зменшує вивільнення міокардіальних ферментів, таких як креатинфосфокіназа (КФК) і лактатдегідрогеназа;
- гальмує надходження кальцію, блокує індуквану тромбінном адгезію, зменшує активність аденілатциклази тромбоцитів і як наслідок – перешкоджає тромбоутворенню в коронарних артеріях.

Цитопротективні ефекти триметазидину:

- покращує метаболічний стан ішемізованого міокарда завдяки частковій інгібіції довголаанцюгової 3-кетואцил СоА-тіолази – ферменту, необхідного для окислення жирних кислот, завдяки чому метаболізм у міокарді частково переключається з окислення жирних кислот на окислення глюкози;
- збільшує обмін фосfolіпідів та їх включення в мембрану, забезпечуючи тим самим захист мембран від ушкоджень;
- покращує ефективність утворення АТФ, знижує дефіцит кисню і захищає клітини міокарда від негативних наслідків ішемії.

Експериментальні дослідження ефективності триметазидину:

- у дослідженнях *in vitro* встановлено дозозалежне зменшення агрегації тромбоцитів, індукованої арахідонової кислотою;
- препарат блокує проникнення нейтрофілів у міокард при експериментальному інфаркті;
- на культурі клітин встановлено значне прискорення включення фосfolіпідів у клітинну мембрану при додаванні триметазидину, що дозволяє віднести триметазидин до цитопротекторів;
- на культурі кардіоміоцитів, які інкубували з триметазидином, значно зменшувалося виведення з клітин лактатдегідрогенази, провоковане вільними радикалами.

У серії досліджень встановлено, що триметазидин не впливає на споживання кисню кардіоміоцитами в умовах аеробної перфузії, а у стані ішемії споживання глюкози зросло на 210%, чому сприяла активація піруватдегідрогенази на 37%. Одночасно знижується β-окислення жирних кислот за рахунок блокади останнього ферменту циклу – 3-кетואцил коензим-А-тіолази. Пригнічення β-окислення робить окислення вуглеводів (глюкози) основним джерелом енергії. Тобто, триметазидин, з одного боку, перебудовує енергетичний метаболізм, підвищуючи його ефективність, з іншого – зменшує утворення вільних радикалів, блокуючи окислення жирних кислот.

Використання триметазидину при ішемічній хворобі серця (ІХС) дозволяє зменшити активність нейтрофілів у міокарді, вираженість запальної реакції і, відповідно, ступінь додаткового вільнорадикального ушкодження серцевого м'язу. У ряді досліджень відзначається можлива роль триметазидину в регуляції апоптозу кардіоміоцитів при ішемії міокарда.

Характерною особливістю є те, що дія триметазидину не пов'язана зі змінами параметрів гемодинаміки. Проведені дослідження показали, що всі основні гемодинамічні показники – ЧСС, систолічний та діастолічний АТ, серцевий індекс, кінцевий діастолічний тиск у лівому шлуночку, тиск у легеневій артерії, загальний периферичний судинний опір – на фоні лікування триметазидином істотно не змінюються.

Такі характеристики триметазидину обґрунтовують доцільність його застосування при різних клінічних варіантах ІХС та асоційованих кардіологічних станах.

Стабільна стенокардія

Ішемічна хвороба серця є основною причиною смертності в більшості розвинених країн світу, становлячи в Європі 49% смертності від усіх причин (і 30% всіх передчасних смертей у віці до 65 років). В останні десятиріччя завдяки широкому використанню медикаментозної терапії та інвазивних методів лікування досягнуто суттєвого прогресу в лікуванні різних клінічних варіантів ІХС. Незважаючи на ці досягнення, існує низка проблем, розв'язання яких вимагає сучасних терапевтичних стратегій, включаючи впровадження нових медикаментозних засобів та схем терапії, оптимізації існуючих підходів до лікування ІХС.

Стенокардія є основним і найбільш поширеним проявом ІХС. Причиною стенокардії є тимчасова ішемія міокарда як наслідок

невідповідності між потребою міокарда у кисні та його фактичною доставкою і надходженням у кардіоміоцит, переважно внаслідок атеросклеротичного ураження коронарних артерій.

Існує декілька шляхів покращення кровопостачання міокарда та відновлення його потенціалу. У переважній більшості випадків для лікування стенокардії використовують засоби, які, з одного боку, сприяють розширенню спазмованої коронарної артерії, з іншого – зменшують потребу міокарда у кисні. Саме цим передумовам відповідає стандартна медикаментозна терапія. Однак, незважаючи на достатню ефективність зазначеної терапії, досить часто буває недостатнім лише її призначення, оскільки не усувається ряд клінічних симптомів, які значно погіршують якість життя та є передумовою більш тяжких уражень міокарда, які можуть бути життєнебезпечними. За цих умов особливого значення набуває метаболічна терапія, яка забезпечує покращення утилізації кисню міокардом в умовах ішемії і не впливає на показники гемодинаміки. Основною мішенню метаболічної терапії є кардіоміоцит.

Для нормального енергозабезпечення міокарда потрібні вуглеводи (глюкоза) і вільні жирні кислоти (ВЖК). Незалежно від енергетичного субстрату у кінцевій стадії катаболізму утворюється ацетил-коензим А, який у мітохондріях вступає у цикл трикарбонових кислот, що у кінцевому підсумку зумовлює перетворення хімічної енергії у механічну роботу серця. Початковий етап метаболізму глюкози – гліколіз, в результаті якого утворюється піруват, спричиняє синтез незначної (менше 10%) кількості АТФ. Перетворення пірувату в ацетил-коензим А відбувається в мітохондріях за допомогою ферментного піруватдегідрогеназного комплексу (ГДК). Дана реакція інгібується надлишковою концентрацією ацетил-коензиму А і ВЖК.

При достатньому кисневому забезпеченні основним енергетичним субстратом міокарда є ВЖК, які служать джерелом від 60 до 80% АТФ. Важливим є той факт, що ВЖК порівняно з глюкозою вимагають на 10% більше кисню для утворення еквівалентної кількості АТФ, у зв'язку з чим вони є менш вигідним джерелом енергії. У разі помірної ішемії аеробне окислювання ВЖК і глюкози знижується. Анаеробний гліколіз стає основним джерелом АТФ. У цих умовах запаси глікогену мобілізуються на підтримку гліколізу. При розвитку тяжкої ішемії анаеробний гліколіз залишається єдиним джерелом утворення АТФ. Виражений дисбаланс між потребою кисню при окисненні глюкози і ВЖК в бік останніх призводить до того, що при ішемії в мітохондріях кардіоміоцитів накопичується велика кількість недоокислених активних форм жирних кислот, що ще більше посилює роз'єднання окисного фосфорилування. Недоокислені активні форми (зокрема, ацилкарнітину, ацилCoA) як метаболіти блокують транспорт АТФ від місця синтезу в мітохондріях до місця їхнього споживання всередині клітини. Крім того, підвищена концентрація цих двох метаболітів у мітохондріях здійснює руйнівну дію на мембрану останньої, що призводить до ще більшого дефіциту енергії, необхідної для життєдіяльності кардіоміоцита. Паралельно в клітині на фоні анаеробного обміну відбувається накопичення надмірної кількості катіонів Na^+ , H^+ , тобто відбувається порушення в кислий бік. Далі Na^+ , H^+ обмінюються на інші катіони (переважно на Ca^{2+}), в результаті чого виникає переважання міоцитів Ca^{2+} , який бере участь у підтримці скорочувальної функції міокарда.

Зміни метаболізму міокарда під час ішемії відкривають широкі можливості для медикаментозного впливу. Сучасні підходи включають стимуляцію внутрішньоклітинного обміну глюкози, а також пригнічення метаболізму ВЖК. Для запобігання ішемії міокарда застосовується безпосередня модифікація метаболізму кардіоміоцитів таким чином, щоб субстрати використовували меншу кількість кисню на одну одиницю утвореної АТФ. У сучасній клінічній практиці з безлічі так званих метаболічних препаратів, або цитопротекторів, свою ефективність при лікуванні стенокардії переконливо довів триметазидин., який зарекомендував себе як ефективний і найбільш безпечний антиангінальний препарат. Клінічна ефективність триметазидину у терапії ІХС найбільш детально проаналізована у мета-аналізі, проведеному у 2003 році італійськими вченими M. Marzilli, W.W. Klein. Авторами дослідження було відзначено, що триметазидин у поєднанні зі стандартною антиангінальною терапією достовірно знижував число нападів стенокардії та збільшував толерантність до фізичного навантаження. Препарат добре переносився пацієнтами, а побічні ефекти, які не вимагали відміни препарату, спостерігалися вкрай рідко. У подальшому в інших дослідженнях встановлено, що призначення триметазидину у вигляді монотерапії забезпечувало антиішемічну дію, зменшуючи кількість нападів і збільшуючи час переносимості навантаження, а призначення препарату хворим на ІХС, які приймають блокатори β -адренорецепторів, помітно поліпшувало перебіг хвороби.

У подвійному сліпому дослідженні додавання до терапії триметазидину у хворих зі стенокардією забезпечувало зростання толерантності до фізичного навантаження, яке за своєю ефективністю було більш вираженим, ніж при призначенні пацієнтам ізосорбиду динітрату.

При застосуванні триметазидину у вигляді монотерапії при стабільній стенокардії напруги автори низки досліджень відзначають покращення стану пацієнтів, свідченням чого було зменшення частоти виникнення нападів стенокардії і числа прийнятих таблеток нітрогліцерину.

При вивченні впливу триметазидину на толерантність до фізичного навантаження, верифіковану за допомогою навантажувальних тестів після лікування триметазидином у добовій дозі 60 мг порівняно з плацебо, достовірно збільшувалася загальна виконана робота, зростала тривалість навантажувального тесту, а також значно пізніше з'являлась ішемічна депресія сегмента ST на 1 мм. Відзначено виражену позитивну кореляцію між вмістом триметазидину у плазмі крові і збільшенням толерантності до навантаження.

У рандомізованому подвійному сліпому перехресному дослідженні встановлено, що терапія триметазидином у дозі 20 мг 3 рази на добу протягом 15 днів покращує скоротність серцевого м'яза у спокої, а також зменшує тяжкість її ішемічної дисфункції, спостережуваної під час стрес-ехокардіографії з добутаміном.

У багатоцентровому рандомізованому дослідженні TEMS (Trimetazidine European Multicenter Trial) у 149 хворих на стабільну стенокардію порівнювали ефективність терапії триметазидином (20 мг 3 рази на добу) і пропранололом (40 мг 3 рази на добу). Встановлено, що триметазидин і пропранолол однаковою мірою зменшують кількість нападів стенокардії за тиждень, а також збільшують тривалість навантажувальної проби і час до появи

депресії сегмента ST на 1 мм. Крім того, при холтеровському моніторингу встановлено, що при лікуванні триметазидином (на відміну від пропранололу) статистично достовірно зменшується число епізодів ішемії міокарда в ранні ранкові години, тобто в той період, коли найбільш великий ризик інфаркту міокарда та раптової смерті.

В іншому подвійному сліпому перехресному дослідженні, виконаному S. Dalla-Volta та співавторами, порівнювали ефективність триметазидину і ніфедипіну у 39 чоловіків зі стабільною стенокардією. Встановлено, що зазначені препарати однаковою мірою зменшують кількість нападів стенокардії на тиждень. Показники, що характеризують толерантність до фізичного навантаження (максимальна виконана робота, тривалість навантаження, час настання та глибина депресії сегмента ST) на фоні лікування триметазидином і ніфедипіном також достовірно не відрізнялися.

Ефективність триметазидину при його призначенні разом з іншими антиангінальними засобами вивчалася в цілому ряді досліджень. Встановлено, що включення у терапію триметазидину істотно підсилює ефективність блокаторів кальцієвих каналів. У пацієнтів, які приймали дилтіазем і триметазидин протягом 6 місяців, толерантність до фізичного навантаження через місяць комбінованої терапії була значимо вище, ніж у тих, що отримували дилтіазем та плацебо. Триметазидин не тільки позитивно впливав на показники, що характеризують толерантність до навантаження (тривалість навантажувальної проби до появи ішемічної депресії сегмента ST або ангінозного болю, максимальна робота на піку навантаження), але й істотно зменшував частоту ангінозних нападів у хворих на стабільну стенокардію, які приймали дилтіазем. Встановлено також, що адитивна терапія триметазидином достовірно збільшує толерантність до фізичного навантаження у пацієнтів, які постійно приймають ніфедипін.

Про ефективність триметазидину свідчать результати, отримані в багатоцентровому дослідженні TRIMPOL I. Авторами встановлено, що при комбінованій терапії триметазидином і стандартними антиангінальними препаратами (нітрати, блокатори β-адренорецепторів, блокатори кальцієвих каналів) тривалістю 4 тижні значно збільшуються загальна тривалість навантажувального тесту, загальна виконана робота, а також час до появи депресії сегмента ST на 1 мм і ангінозного болю. Крім того, на фоні прийому триметазидину суттєво зменшується потреба в нітрогліцерині.

До важливих переваг триметазидину відноситься відсутність гемодинамічних ефектів, що дозволяє призначати препарат незалежно від рівня артеріального тиску, особливостей серцевого ритму і скорочувальної функції міокарда. Більш того, препарат не впливає на показники центральної гемодинаміки.

Результати проведених клінічних досліджень засвідчили, що триметазидин у комбінації з будь-яким класом антиангінальних засобів не тільки зменшує кількість нападів стенокардії і потребу в прийманні нітрогліцерину, але й вірогідно збільшує тривалість фізичного навантаження і час до появи депресії сегмента ST на ЕКГ при проведенні навантажувальних тестів.

Триметазидин має достатню доказову базу для використання в якості антиангінального засобу і згідно зі стандартами є дозволеним препаратом для лікування стенокардії в комбінації з будь-яким класом антиангінальних засобів.

Отже, триметазидин є ефективним сучасним метаболічним засобом комплексної терапії стенокардії. На сьогоднішній день переконливо доведено, що він найбільш ефективно і достовірно знижує частоту нападів стенокардії і покращує якість життя пацієнтів. Накопичена доказова база щодо ефективності триметазидину при ІХС дала підстави включити цей медикаментозний засіб у рекомендації Європейського товариства кардіологів з діагностики та лікування стабільної стенокардії.

Нестабільна стенокардія

Рандомізовані клінічні випробування, присвячені використанню триметазидину при нестабільній стенокардії, до теперішнього часу не проводилися. Проведено одне невелике дослідження, в якому проаналізовано ефективність допоміжної терапії триметазидином у дозі 60 мг на добу у хворих на нестабільну стенокардію, які отримували стандартне лікування нітратами, блокаторами β-адренорецепторів та інгібіторами АПФ. Було з'ясовано, що у пацієнтів, які приймали триметазидин, достовірно покращувалася толерантність до фізичного навантаження та діастолічна функція лівого шлуночка порівняно з контрольною групою, в якій використовувалися тільки вищевказані антиангінальні засоби.

Інфаркт міокарда

Існують переконливі дані, які базуються на результатах експериментальних досліджень і свідчать про те, що триметазидин здатний обмежувати реперфузійне пошкодження серцевого м'яза та зменшувати частоту виникнення реперфузійних аритмій. В останні роки було опубліковано результати кількох клінічних досліджень, присвячених застосуванню триметазидину при інфаркті міокарда. У багатоцентровому рандомізованому клінічному дослідженні EMIP-FR (European Myocardial Infarction Project - Free Radicals) було співставлено ефект лікування триметазидином і плацебо у хворих на гострий інфаркт міокарда, які отримували або не отримували тромболітичну терапію. Триметазидин застосовували болюсно в дозі 40 мг і потім у вигляді безперервної інфузії зі швидкістю 60 мг на добу протягом 48 годин. Встановлено, що прийом триметазидину супроводжувався достовірним зниженням числа дискінетичних сегментів в зоні інфаркту міокарда. І хоча аналіз залежно від призначеного лікування в цілому не виявив достовірних відмінностей між триметазидином і плацебо, було встановлено достовірне зменшення летальності до 35-го дня після інфаркту на фоні лікування триметазидином у підгрупі хворих, яким не проводили тромболітичну терапію (13,3% на фоні терапії триметазидином і 15,1% на фоні прийому плацебо; $p=0,027$). Слід зазначити, що в групі пацієнтів, які отримували тромболітичну терапію, відзначено достовірне зниження частоти ангінозних епізодів і рецидивів інфаркту міокарда.

В іншому подвійному сліпому рандомізованому дослідженні пацієнтам з гострим переднім інфарктом міокарда, госпіталізованим в перші 4 години після появи симптомів, призначали триметазидин всередину в дозі 40 мг приблизно за 15 хвилин до тромболізу і потім в дозі 20 мг кожні 8 годин або плацебо. Встановлено, що на фоні прийому триметазидину порівняно з плацебо досто-

вірно зменшувалися пікова концентрація КФК і час її нормалізації, кінцевий систолічний об'єм лівого шлуночка, а також частота виникнення реперфузійних аритмій. Про значимо рідше виникнення життєнебезпечних аритмій після відновлення коронарного кровотоку у хворих, які отримували триметазидин, повідомляється у низці досліджень. Так, при динамічному спостереженні за хворими на інфаркт міокарда встановлено, що на фоні прийому триметазидину та в контрольній групі реперфузійні аритмії виникають у 30,1% і 56,3% випадків відповідно ($p < 0,05$). У числі можливих механізмів антиаритмічного ефекту триметазидину, вказують зменшення електричної нестабільності міокарда, а також вплив на вегетативну регуляцію ритму серця. Так, за допомогою сигналоусередненої електрокардіографії встановлено, що на фоні терапії триметазидином при інфаркті міокарда зменшуються пізні потенціали, зростає парасимпатична активність і як наслідок – збільшується варіабельність серцевого ритму.

Порушення серцевого ритму і провідності

Дослідження, в яких вивчався вплив триметазидину на порушення серцевого ритму і провідності у хворих на хронічну ІХС, вкрай нечисленні. Вказується лише, що на фоні терапії триметазидином рідше виникають порушення серцевого ритму і провідності, зокрема деякі життєнебезпечні аритмії серця (шлуночкова тахікардія).

Недостатність кровообігу

Існуючі результати досліджень щодо ефективності триметазидину при серцевій недостатності свідчать про позитивні ефекти застосування цього метаболічного засобу. У подвійному сліпому рандомізованому клінічному дослідженні було співставлено ефект терапії триметазидином (60 мг на добу) і застосування плацебо протягом 6 місяців у 20 хворих з тяжкою (клас III–IV NYHA) недостатністю кровообігу. Авторами встановлено, що під впливом терапії триметазидином достовірно зменшується задишка. Крім того, середній об'єм серця при прийомі триметазидину зменшився на 7,1%, а на фоні плацебо – збільшився на 3,7% ($p = 0,034$). При цьому фракція викиду лівого шлуночка при прийомі триметазидину збільшилася на 9,3%, а на фоні плацебо – знизилася на 15,6% ($p = 0,018$). Також встановлено, що триметазидин достовірно покращує реакцію серцевого викиду у відповідь на ізометричне навантаження. У хворих на ІХС з постінфарктним кардіосклерозом і вираженою систолічною дисфункцією лівого шлуночка (фракція викиду менше 35%) триметазидин покращує скоротність міокарда у відповідь на введення малих доз добутаміну.

Черезшкірна транслюмінальна коронарна ангіопластика

Результати нечисленних робіт свідчать про те, що триметазидин здатний зменшити ішемічне пошкодження міокарда під час черезшкірної транслюмінальної коронарної ангіопластики (ЧТКА), а також покращити скоротливу функцію міокарда у віддалений період після зазначеного інвазивного втручання. Так, у ході подвій-

ного сліпого рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження, в яке було включено 20 хворих з рефрактерною стенокардією, яким за 3 хвилини до роздування балончика інтракоронарно вводили триметазидин у дозі 6 мг або плацебо, було встановлено, що після інфузії триметазидину порівняно з плацебо підйом сегмента ST на поверхневих і інтракоронарних ЕКГ настав достовірно пізніше і був вірогідно менше виражений, ніж після введення плацебо.

У рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні LIST (Limitation of Infarct Size by Trimetazidine) вивчався ефект допоміжної терапії триметазидином у хворих на гострий інфаркт міокарда, яким була виконана первинна ЧТКА. Після рандомізації пацієнти отримували триметазидин внутрішньовенно болюсно в дозі 40 мг і потім у вигляді інфузії зі швидкістю 60 мг на добу протягом 48 годин або ж вливання та інфузії плацебо. На фоні терапії триметазидином відзначено значимо швидше повернення сегмента ST до ізоїнії. Крім того, у пацієнтів, які отримували триметазидин, рідше збільшувався підйом сегмента ST порівняно з хворими, що одержували плацебо. Результати зазначених досліджень свідчать про те, що триметазидин прискорює реперфузію міокарда, сприяє збереженню життєздатних ділянок серцевого м'яза і, таким чином, може покращити виживання щонайменше в деяких підгрупах хворих на інфаркт міокарда.

Лікування триметазидином у дозі 20 мг 3 рази на добу, розпочате через 24 годин після ЧТКА і що тривало протягом 3 місяців, статистично достовірно покращувало лівошлуночкову скоротливу функцію у пацієнтів з помірно вираженою стенокардією напруги. Так, у пацієнтів, що приймали триметазидин, фракція викиду була достовірно вище, ніж у контрольній групі хворих на ІХС, які отримували звичайну терапію.

Аортокоронарне шунтування

У ряді досліджень було проведено оцінку ефективності триметазидину в ході підготовки і безпосередньо під час проведення аортокоронарного шунтування (АКШ), яке пов'язане з досить тривалою ішемією міокарда. Встановлено, що терапія триметазидином у дозі 20 мг на добу протягом 3 тижнів перед оперативним втручанням спряла достовірно меншому підвищенню концентрації малонового діальдегіду (маркер перекисного окислення ліпідів) порівняно з його вихідними значеннями в коронарному синусі після відновлення циркуляції крові. Також відзначено покращення скоротливої функції лівого шлуночка. Через 4 години після АКШ міозин у венозній крові визначався у всіх пацієнтів, які отримували плацебо, і лише у 5 хворих, що приймали триметазидин.

Віншому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні хворі з тяжкою ІХС протягом 3 тижнів перед АКШ приймали триметазидин у дозі 60 мг на добу або плацебо. Встановлено, що сироваткові концентрації тропоніну Т через 5 хвилин, 12, 24 і 48 годин після завершення оперативного втручання після лікування триметазидином виявилися значно менше, ніж після прийому плацебо. Показники гемодинаміки на фоні прийому триметазидину і плацебо достовірно не розрізнялися.

Таким чином, триметазидин зменшує продукцію вільних радикалів і, відповідно, ішемічне та реперфузійне пошкодження міо-

карда під час АКШ. Однак слід відзначити, що такий ефект триметазидину виявлений не всіма авторами. Так, в одному з проведених рандомізованих подвійних сліпих досліджень було встановлено, що у хворих, які отримували триметазидин (40 мг болюсно перед початком операції, потім внутрішньовенно зі швидкістю 2,5 мг/год і в кардіоплегічному розчині) і плацебо, концентрація малонового діальдегіду через 20 хвилин після відновлення серцевої діяльності вірогідно не відрізнялася.

Поєднання ішемічної хвороби серця з іншими захворюваннями

Доведено ефективність триметазидину у тих випадках, коли ІХС поєднується з іншими патологічними станами. Так, у багаточетровому дослідженні TRIMPOL-1 була продемонстрована висока антиангінальна ефективність триметазидину в комбінації з нітратами, блокаторами β -адренорецепторів та блокаторами кальцієвих каналів у хворих на цукровий діабет. Встановлено також, що застосування триметазидину у хворих, які страждають на ІХС та артеріальну гіпертензію, зумовлює зменшення периферичного судинного опору і як наслідок – зниження АТ в спокої і потреби в кисні. Нарешті, було продемонстровано, що триметазидин суттєво збільшує фракцію викиду у хворих на ІХС в поєднанні з термінальною хронічною нирковою недостатністю.

Гіпертонічна хвороба

Встановлено, що застосування триметазидину у хворих з гіпертонічною хворобою сприяло достовірному покращенню клініко-гемодинамічних параметрів. Під впливом триметазидину у 30,9% хворих групи збільшувалася фракція викиду і індекс скоротливості міокарда. Призначення триметазидину хворим з гіпертонічною хворобою дозволяло оптимізувати вплив інгібіторів АПФ на діастолічну функцію лівого шлуночка: співвідношення Е/А зростало, IVRT зменшилося порівняно з даними у хворих, в лікуванні яких використовували тільки інгібітори АПФ. Результати добового моніторингування ЕКГ свідчать про те, що у хворих з гіпертензивним серцем триметазидин призводить до зниження частоти епізодів ішемії міокарда на 38,2%, екстрасистолії – на 70%.

На фармацевтичному ринку України одним із препаратів триметазидину є Предизин фармацевтичної компанії «Гедеон Ріхтер» (Угорщина). Предизин є біоеквівалентним оригінальному препарату. Після прийому внутрішньо Предизин швидко і практично повністю абсорбується в шлунково-кишковому тракті, біодоступність його становить близько 90%. T_{max} в плазмі крові підтримується приблизно протягом 5 годин. Через 24 години концентрація в плазмі крові залишається на рівні, що перевищує 75% концентрації, яка визначається через 11 годин. При цьому прийом їжі не впливає на фармакокінетичні властивості Предизину. Зв'язування з білками плазми крові – близько 16%. Легко проникає крізь гістогематичні бар'єри. Предизин виводиться з організму в основному нирками (близько 60% – у незміненому вигляді). $T_{1/2}$ у здорових добровольців становить близько 7 годин, у пацієнтів старше 65 років – близько 12 годин. Нирковий кліренс Предизину прямо корелює з кліренсом креатиніну, а печінковий кліренс знижується з віком.

Предизин може бути призначений на будь-якому етапі лікування стенокардії у складі комбінованої антиангінальної терапії для посилення ефективності блокаторів β -адренорецепторів, антагоністів кальцію і нітратів. Предизин є унікальним препаратом з антиангінальним ефектом, що впливає на метаболізм міокарда з достовірно доведеною клінічною ефективністю при лікуванні ІХС та асоційованих кардіологічних станів.

Література

1. Алмазов В.А., Шляхто Е.В., Нифонтов Е.М. і др. Антиишемическая эффективность триметазидина у больных со стабильной стенокардией // Кардиология. – 2000. – Т. 6. – С. 40–42.
2. Амосова Е.Н. Метаболическая терапия повреждения миокарда, обусловленного ишемией: новый подход к лечению ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности // Укр. кардіол. журн. – 2000. – №4. – С. 85–92.
3. Аронов Д.М., Тартаковский Л.Б., Новикова Н.К. и др. Сравнительная оценка влияния физических тренировок и триметазидина на динамику ишемии миокарда и показатели физической работоспособности больных ишемической болезнью сердца // Кардиоваскул. тер. и профилак. – 2002. – №4. – С. 32–40.
4. Бузишвили Ю.И., Маколкин В.И., Осадчий К.К. и др. Влияние триметазидина на обратимую дисфункцию миокарда при ишемической болезни сердца // Кардиология. – 1999. – Т. 6. – С. 33–38.
5. Васюк Ю.А., Куликов К.Г., Кудряков О.Н., Крикунова О.В. Митохондриальная дисфункция в патогенезе острого инфаркта миокарда: принципы диагностики и терапии миокардиальными цитопротекторами // Рос. мед. вести. – 2008. – №2. – С. 36–41.
6. Жилиев Е.В., Уржамова Т.В., Глазунов А.В. и др. Клинические аспекты применения триметазидина (Предуктала) в качестве антиангинального препарата // Терапевт. арх. – 2004. – Т. 8. – С. 20–23.
7. Карпов Ю.А. Лечение стабильной стенокардии – приоритет медикаментозной терапии // РМЖ. Кардиология. – 2011. – №26. – С. 1593–1598.
8. Коков А.Н., Тарасов Н.И., Барбараш Л.С. Влияние триметазидина на постинфарктное ремоделирование левого желудочка // Тер. арх. – 2005. – Т. 8. – С. 10–14.
9. Коломиец Н.М., Бакшеев В.И., Увайсова К.У. Клинико-патогенетические особенности ишемической болезни сердца в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких и эффективность терапии триметазидином // Клин. мед. – 2008. – Т. 6. – С. 38–43.
10. Косарев В.В., Бабанов С.А. Фармакотерапия ишемической болезни сердца: в фокусе цитопротекторы // РМЖ. Кардиология. – 2011. – №4. – С. 248–253.
11. Куимов А.Д., Маянская С.Д., Лукша Е.Б. и др. Влияние терапии Триметазидином на толерантность к физической нагрузке и диастолическую функцию левого желудочка сердца у больных с ишемической болезнью // Терапевт. арх. – 1999. – №1. – С. 39–42.
12. Курашвили Л.В., Ушакова С.В. Окислительный стресс при инфаркте миокарда и эффективность его коррекции препаратом триметазидином // Клиническая медицина. – 2008. – №7. – С. 26–31.
13. Ланкин В.З., Тихадзе А.К., Жарова Е.А., Беленков Ю.Н. Исследование антиоксидантных свойств цитопротекторного препарата триметазидина // Кардиология. – 2001. – Т. 41, №3. – С. 21–28.
14. Лышневская В.Ю. Метаболическая терапия при ИБС – из прошлого в будущее // Consilium Medicum. – 2008. – №1. – С. 34–39.
15. Лопатин Ю.М., Дронова Е.П. Клинико-фармакоэкономические аспекты применения триметазидина модифицированного высвобождения у больных ИБС, подвергнутых коронарному шунтированию // Кардиология. – 2009. – №2. – С. 15–20.
16. Маколкин В.И., Бузишвили Ю.И., Осадчий К.К., Асымбекова Э.У. Сравнение эффективности ревааскуляризации и медикаментозной терапии с применением триметазидина в восстановлении функций спящего миокарда // Кардиология. – 2001. – №5. – С. 18–24.
17. Орлова Е.М., Миронова И.Ю., Матвеева М.А. и др. Оценка антиангинального и антиишемического эффекта триметазидина и его влияния на перфузию миокарда у больных ишемической болезнью сердца // Кардиология. – 2004. – №9. – С. 23–28.
18. Пархоменко А.Н. Жизнеспособный миокард и кардиоцитопротекция: возможности метаболической терапии при острой и хронической формах ишемической болезни сердца // Укр. мед. часопис. – 2001. – №3 – С. 5–11.
19. Петрий В.В., Микова Н.В., Маколкин В.И. Коррекция триметазидином МВ эпизодов переходящей ишемии миокарда у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа // Кардиология. – 2007. – №7. – С. 22–25.

20. Реброва Т.Ю., Ласукова Т.В., Афанасьев С.А. и др. Кардиопротекторный эффект триметазидина при тромболитической терапии у больных острым инфарктом миокарда // *Бюл. эксперим. биол. и мед.* – 2002. – Т. 134, №12. – С. 647–649.
21. Хомазюк А.И., Гончар И.В. Энергетический метаболизм миокарда // *Укр. кардіол. журн.* – 2000. – №3. – С. 88–95.
22. Allibardi S., Chierchia S.L., Marganato V. et al. Effects of trimetazidine on metabolic and functional recovery of postischemic rat hearts // *Cardiovasc. Drugs Ther.* – 1998. – Vol. 12. – P. 543–549.
23. Argaud L., Gomez L., Gateau-Roesch O. et al. Trimetazidine inhibits mitochondrial permeability transition pore opening and prevents lethal ischemia-reperfusion injury // *J. Mol. Cell Cardiol.* – 2005. – Vol. 39. – P. 893–899.
24. Barsotti A., Di Napoli P. Trimetazidine and cardioprotection during ischemia-reperfusion // *Ital. Heart J.* – 2004. – Vol. 5 (Suppl. 2). – P. 29–36.
25. Belardinelli R., Solenghi M., Volpe L., Purcaro A. Trimetazidine improves endothelial dysfunction in chronic heart failure: an antioxidant effect // *Eur. Heart J.* – 2007. – Vol. 28. – P. 1102–1108.
26. Belcher P.R., Drake-Holland A.J., Hynd J.W., Noble M.I. Effects of trimetazidine on in vivo coronary arterial platelet thrombosis // *Cardiovasc. Drugs Ther.* – 1993. – Vol. 7. – P. 149–157.
27. Birand A., Kudaiberdieva G.Z., Batoryaliev T.A. et al. Effects of trimetazidine on heart rate variability and left ventricular systolic performance in patients with coronary artery disease after percutaneous transluminal angioplasty // *Angiology.* – 1997. – Vol. 48. – P. 413–422.
28. Bonello L., Sbragia P., Amabile N. et al. Protective effect of an acute oral loading dose of trimetazidine on myocardial injury following percutaneous coronary intervention // *Heart.* – 2007. – Vol. 93. – P. 703–707.
29. Cargnoni A., Pasini E., Ceconi C. et al. Insight into cytoprotection with metabolic agents // *Eur. Heart J. Supplements.* – 1999. – Vol. 1. – P. 40–48.
30. Cesar L., Gowdok L., Mansur A. The metabolic treatment of patients with coronary artery disease: effects on quality of life and effort angina // *Curr. Pharm. Des.* – 2009. – Vol. 15, №8. – P. 841–849.
31. Dalla Volta S., Maraglino G., Della Valentina P. et al. Comparison of trimetazidine with nifedipine in effort angina: double-blind crossover study // *Cardiovasc. Drugs Ther.* – 1990. – Vol. 4. – P. 853–859.
32. Detry J.M., Sellier P., Pennaforte S. et al. Trimetazidine: a new concept in the treatment of angina. Comparison with propranolol in patients with stable angina. Trimetazidine European Multicenter Study Group // *Brit. J. Clin. Pharmacology.* – 1994. – Vol. 37. – P. 279–288.
33. Fabiani J.N., Ponzio O., Emerit I. et al. Cardioprotective effect of trimetazidine during coronary artery graft surgery // *J. Cardiovasc. Surg. (Torino).* – 1992. – Vol. 33. – P. 486–491.
34. 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. – Vol. 26. – P. 949–958.
35. Fox K. et al. Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 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. – Vol. 27, №11. – P. 1341–1381.
36. Fragasso G., Piatti P.M., Monti L. Short and long-term beneficial effect of trimetazidine in patients with diabetes and ischemic cardiomyopathy // *Eur. Heart J.* – 2003. – Vol. 24. – P. 1–8.
37. Fragasso G. 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. – Vol. 48, №4. – P. 992–998.
38. 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. – Vol. 27, №8. – P. 942–948.
39. Grabczewska Z. et al. The effect of trimetazidine added to maximal anti-ischemic therapy in patients with advanced coronary artery disease // *Cardiology J.* – 2008. – Vol. 15, №4. – P. 57–64.
40. Guarneri C., Muscari C. Beneficial effects of trimetazidine on mitochondrial function and superoxid production in the cardiac muscle // *Cardiovasc. Drugs Ther.* – 1990. – Vol. 4. – P. 814–815.
41. 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 // *Circulation Res.* – 2000. – Vol. 17. – P. 580–588.
42. Kober G., Buck T., Siever H., Vallbracht C. Myocardial protection during percutaneous transluminal coronary angioplasty: effects of trimetazidine // *Eur. Heart J.* – 1992. – Vol. 13. – P. 1109–1115.
43. Monti L.D., 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. – Vol. 290. – P. 54–59.
44. Levy S. et al. Combination therapy of trimetazidine with diltiazem in patients with coronary artery disease // *Am. J. Cardiol.* – 1995. – Vol. 76. – P. 12b–16b.
45. Marzilli M. Cardioprotective effects of trimetazidine: a review // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2003. – Vol. 19, №7. – P. 661–672.
46. 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. – Vol. 14, №2. – P. 171–179.
47. Michaelides A., Spiropoulos K., Dimopoulos K. et al. Antianginal efficacy of the combination of trimetazidine-propranolol compared with isosorbide dinitrate-propranolol in patients with stable angina // *Clin. Drug Invest.* – 1997. – Vol. 13. – P. 116–122.
48. Michaelides A., Vysoulis G., Bonoris P. et al. Beneficial effects of trimetazidine in men with stable angina under beta-blocker treatment // *Cur. Ther. Res.* – 1989. – P. 3–7.
49. Neely J., Morgan H. Relationship between carbohydrate metabolism and energy balance of heart muscle // *Ann. Rev. Physiol.* – 1974. – Vol. 36. – P. 413.
50. Papadopoulos C.L., Kanonidis I.E., Kotridis P.S. et al. The effect of trimetazidine on reperfusion arrhythmias in acute myocardial infarction // *Int. J. Cardiology.* – 1996. – Vol. 55. – P. 137–142.
51. Pornin M., Harpey C., Allal J. et al. Lack of effects of trimetazidine on systemic hemodynamics in patients with coronary artery disease: a placebo-controlled study // *Clinical trials and meta-analysis.* – 1994. – Vol. 29. – P. 49–56.
52. Ruzyllo W., Swzed H., Sadowski Z. et al. Efficacy of trimetazidine in patients with recurrent angina: a subgroup analysis of the TRIMPOL II study // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2004. – Vol. 20 (9). – P. 1447–1454.
53. Sellier P., Audouin P., Payen B. et al. Acute effects of trimetazidine evaluated by exercise testing // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 1987. – Vol. 33. – P. 205–207.
54. Sentex E., Sergiel J., Lucien A. et al. Trimetazidine increase phospholipid turnover in ventricular myocyte // *Mol. Cell. Biochem.* – 1997. – P. 153–162.
55. Stanley W., Lopaschuk G., Hall J. et al. Regulation of myocardial carbohydrate metabolism under normal and ischemic conditions // *Cardiovasc. Res.* – 1997. – Vol. 33. – P. 243–257.
56. Swzed H., Sadowski Z., Elikowski W. et al. Combination treatment in stable effort angina using trimetazidine and metoprolol: results of a randomized, double-blind, multicenter study (TRIMPOL III) // *Eur. Heart J.* – 2001. – Vol. 22. – P. 2267–2274.
57. Taegtmeier H., King L., Jones B. Energy substrate metabolism, myocardial ischemia, and targets for pharmacotherapy // *Am. J. Cardiol.* – 1998. – Vol. 82. – P. 54K–60K.
58. 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. – Vol. 25. – P. 1814–1821.
59. Williams F., Tanda M., Kus M. et al. Trimetazidine inhibits neutrophil accumulation after myocardial ischemia and reperfusion in rabbits // *J. Cardiovasc. Pharm.* – 1993. – Vol. 22. – P. 828–833.