

УДК 616.12:[615.272+615.275.4]

Прямое воздействие на ишемизированный миокард: изученные и новые возможности

А.В. Курята, Ю.С. Кушнір

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», Дніпро

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ишемическая болезнь сердца, антиангинальная терапия, триметазидин

Триметазидин* – препарат, обладающий достоверно доказанными антиангинальным и антиишемическим эффектами.

В последнее время наблюдается заметный интерес к метаболическому направлению в лечении ишемической болезни сердца (ИБС) и стабильной стенокардии. На сегодняшний день под метаболической терапией в кардиологии подразумевают улучшение энергетического метаболизма кардиомиоцита путем фармакологического управления процессами образования и переноса энергии в нем, реализуемого на уровне самого кардиомиоцита – без влияния на перфузию сердечной мышцы (величину коронарного кровотока) и на гемодинамические условия ее функционирования (частоту сокращений сердца, пред- и постнагрузку) [4].

Актуальность проблемы применения препаратов метаболического действия

Проводимая больным ИБС антиангинальная терапия призвана максимально оптимизировать соотношение между потребностями сердечной мышцы в кислороде, с одной стороны, и его доставкой к миокарду – с другой. Основным механизмом действия большинства современных препаратов, используемых для купирования и предотвращения приступов стенокардии (нитраты, β -адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов), является гемодинамическая разгрузка миокарда путем уменьшения частоты сокращений сердца (ЧСС), а также пред- и пост-

нагрузки. Поэтому указанные антиангинальные средства оказывают лишь опосредованное влияние на кислородное обеспечение миокарда. Кроме того, для этих препаратов характерны многочисленные побочные эффекты (угнетение сократимости миокарда, брадикардия, гипотония и др.), являющиеся, по сути, продолжением их основного терапевтически желательного воздействия на сердечно-сосудистую систему, что в ряде случаев существенно ограничивает их применение. Поэтому в течение последних десятилетий предпринимались многочисленные (в целом безуспешные) попытки создать препараты, эффективно воздействующие непосредственно на ишемизированные кардиомиоциты и не оказывающие неблагоприятного воздействия на гемодинамические показатели. Применявшиеся с этой целью препараты метаболического действия (АТФ, витамины группы В, рибоксин и др.) оказались недостаточно эффективными и могли использоваться лишь в качестве добавки к традиционным антиангинальным препаратам, но не как их замена.

Положение существенно изменилось после того, как в середине 80-х годов был разработан препарат триметазидин (торговое название «Предуктал MR», Servier, Франция), принципиальной особенностью которого является прямое воздействие на ишемизированный миокард, способствующее более рациональному использованию поступающего кислорода. Триметазидин является первым (и на сегодняшний день

* Оригинальный триметазидин в Украине зарегистрирован под торговым названием Предуктал® MR (P/c UA/3704/02/01 от 28.03.12 г. с внесенными изменениями в соответствии с приказом МЗ Украины № 288 от 31.03.16 г.). Биозквивалентность оригинального триметазидина и триметазидина MR доказана, представлена и подтверждена в процессе регистрации.

единственным) препаратом метаболического действия, сопоставимым по антиангинальному эффекту с β -адреноблокаторами, блокаторами кальциевых каналов и нитратами [4, 63].

Применение метаболической терапии, с одной стороны, позволяет избежать неблагоприятных последствий при увеличении доз гемодинамически активных средств (нитраты, β -адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов) вследствие снижения артериального давления (АД), брадикардии и т. д., а с другой – метаболически действующие препараты потенциально могут сохранять жизнеспособность миокарда в условиях его гибернации. Триметазидин является единственным препаратом метаболического действия с доказанным эффектом.

Фармакологическое действие

Необходимое для нормального функционирования кардиомиоцитов количество АТФ образуется в их митохондриях в результате последовательной цепи химических превращений с потреблением кислорода, исходным субстратом для которых является ацетил-коэнзим А (ацетил КоА). Необходимое количество образуется, в основном, в результате параллельного функционирования двух различных биохимических путей, для одного из которых исходным субстратом являются свободные жирные кислоты (СЖК), а для другого – глюкоза.

Как известно, при ишемии нарушается энергетический обмен миокарда и в первую очередь активируется β -окисление жирных кислот. В результате в кардиомиоцитах накапливаются недоокисленные жирные кислоты и свободные радикалы, повышается внутриклеточный ацидоз, увеличивается проницаемость клеточных мембран, высвобождаются внутриклеточные ферменты, накапливаются ионы кальция и как следствие – нарушается сократимость сердечной мышцы [2]. Если ишемия сохраняется более продолжительное время, то наступает повреждение митохондриальных мембран, активизация лизосомальных ферментов и гибель кардиомиоцита.

Учитывая вышеуказанные особенности метаболических процессов кардиомиоцитов и их значимость в энергообеспечении клетки, препараты, действие которых направлено на стабилизацию метаболизма миокарда, должны быть обязательным компонентом терапии таких заболеваний, как ИБС, сердечная недостаточность и др.

Новым этапом метаболической терапии стало создание триметазидина – препарата, блокирующего в условиях гипоксии окисление СЖК.

Показано, что на фоне применения триметазидина в условиях ишемии подавляется активность 3-кетоацил-КоА-тиолазы. Таким образом, данный препарат является первым представителем 3-КАТ-ингибиторов, которые активизируют иные, более рентабельные пути получения энергии, а именно гликоли (анаэробное расщепление глюкозы до лактата) и окислительное декарбоксилирование (аэробное окисление в цикле Кребса) [10, 40, 58, 63].

Триметазидин оказывает положительное влияние на все нарушения, наблюдаемые в ишемизированном миокарде. Так, по данным ряда исследований, его применение препятствует истощению источников энергии (в частности, гликогена) в сердечной мышце [23], накоплению свободных радикалов и недоокисленных продуктов обмена [5, 40, 56, 80]. При лечении триметазидином уменьшается внутриклеточный ацидоз, а также снижается содержание ионов натрия и кальция в кардиомиоцитах [11, 13, 50]. Препарат улучшает обмен мембранных фосфолипидов во время ишемии и реперфузии [55, 62], снижает пассивную проницаемость мембран [2, 80], а также повышает их устойчивость к гипоксическим и механическим повреждениям [70]. Соответственно, уменьшается высвобождение миокардиальных ферментов, таких как креатинфосфокиназа (КФК) и лактатдегидрогеназа [25, 67].

Однако терапевтически желательные эффекты триметазидина при ИБС не сводятся лишь к нормализации кислородного обмена в миокарде. Он также воздействует на тромбоциты, играющие важную роль в возникновении острой ишемии миокарда. Так, установлено, что триметазидин тормозит поступление кальция, блокирует индуцированную тромбином адгезию, снижает текучесть мембран, уменьшает активность аденилатциклазы тромбоцитов [47, 68] и как следствие – препятствует тромбообразованию в коронарных артериях [39]. При этом указанные эффекты препарата не связаны с угнетением метаболизма длинноцепочечных жирных кислот [73].

Использование триметазидина при ИБС позволяет уменьшить активность нейтрофилов в миокарде, выраженность воспалительной реакции и, соответственно, степень дополнительно-

го свободнорадикального повреждения сердечной мышцы [43, 54, 69]. В некоторых исследованиях указывается на возможное участие препарата в регуляции апоптоза кардиомиоцитов при ишемии миокарда [30, 38].

Важно отметить, что действие триметазида не вызывает изменения параметров гемодинамики. Проведенные исследования показали, что основные гемодинамические показатели (ЧСС, систолическое и диастолическое АД, сердечный индекс, конечное диастолическое давление в левом желудочке, давление в легочной артерии, общее периферическое сосудистое сопротивление) на фоне лечения данным препаратом существенно не изменяются [15]. Причем такая индифферентность в отношении параметров гемодинамики не зависела от дозировки или продолжительности лечения [20, 87, 88]. Поскольку триметазидин не влияет на ЧСС и систолическое АД, то величина индекса «ЧСС – систолическое АД», характеризующего потребность миокарда в кислороде во время физической нагрузки, на фоне однократного [20] или продолжительного [35, 49, 52] приема препарата также остается неизменной.

Стабильная стенокардия

В настоящее время наиболее полно изучено применение триметазида при стабильной стенокардии напряжения. Показано, что данный препарат, используемый в виде монотерапии, улучшает состояние таких пациентов. Так, по данным J. Passeron [66], у больных со стабильной стенокардией на фоне терапии триметазином в течение 2 нед (n=27) достоверно (P<0,001) уменьшались частота возникновения приступов стенокардии и количество принятых таблеток нитроглицерина.

В ряде работ изучалось влияние триметазида на толерантность к физической нагрузке, верифицируемую при помощи нагрузочных тестов. Так, по сообщению M. Gallet, после лечения данным препаратом по сравнению с плацебо достоверно увеличивалась общая выполненная работа, возрастала продолжительность нагрузочного теста, а также значительно позже появлялась ишемическая депрессия сегмента ST на 1 мм [16]. Сходные данные получены и в других исследованиях [35, 46]. При этом некоторые авторы обнаружили сильную положительную корреляцию между содержанием тримета-

зида в плазме крови и увеличением толерантности к нагрузке [46].

Выполненное С. Lu и соавторами рандомизированное двойное слепое перекрестное исследование показало, что терапия триметазином в течение 15 дней улучшает сократимость сердечной мышцы в покое, а также уменьшает тяжесть ее ишемической дисфункции, наблюдаемой во время стресс-эхокардиографии с добутамином [88].

В многоцентровом рандомизированном исследовании TEMS (Trimetazidine European Multi-center Trial) у 149 больных со стабильной стенокардией сравнивали эффективность терапии триметазином и пропранололом (40 мг 3 раза в сутки). Установлено, что триметазидин и пропранолол в одинаковой степени уменьшают количество приступов стенокардии за неделю (средняя разница между препаратами – 2 приступа; 95 % доверительный интервал (ДИ): –4,4; 0,5), а также увеличивают продолжительность нагрузочной пробы (средняя разница между препаратами – 0 с; 95 % ДИ: –33; 34) и время до появления депрессии сегмента ST на 1 мм (средняя разница между препаратами – 13 с; 95 % ДИ: –24; 51) [49]. Кроме того, при холтеровском мониторинге ЭКГ установлено, что при лечении триметазином (в отличие от пропранолола) статистически достоверно уменьшается количество эпизодов ишемии миокарда в ранние утренние часы, то есть в тот период, когда наиболее велик риск возникновения инфаркта миокарда и внезапной смерти [18].

В двойном слепом перекрестном исследовании, выполненном S. Dalla-Volta и соавторами, сравнивали эффективность триметазида и нифедипина у 39 мужчин со стабильной стенокардией. Установлено, что указанные препараты в одинаковой степени уменьшают количество приступов стенокардии в неделю. Показатели, характеризующие толерантность к физической нагрузке (максимальная выполненная работа, продолжительность нагрузки, время наступления и глубина депрессии сегмента ST), на фоне лечения триметазином и нифедипином также достоверно не различались [52].

В комбинации с другими антиангинальными препаратами

Эффективность триметазида при его назначении совместно с другими антиангинальными средствами изучали в ряде исследований.

При этом показано, что вспомогательная терапия триметазидином существенно усиливает эффективность блокаторов кальциевых каналов. Так, S. Levy установлено, что у пациентов, принимавших дилтиазем и триметазидин на протяжении 6 мес, толерантность к физической нагрузке через месяц комбинированной терапии была значимо выше, чем у получавших дилтиазем и плацебо [17]. По сообщению S.C. Manchanda и соавторов, триметазидин не только положительно влиял на показатели, характеризующие толерантность к нагрузке (продолжительность нагрузочной пробы до появления ишемической депрессии сегмента ST или ангинозной боли, максимальная работа на пике нагрузки), но и существенно уменьшал частоту ангинозных приступов у 64 больных со стабильной стенокардией, принимавших дилтиазем [28]. Установлено также, что аддитивная терапия триметазидином достоверно увеличивает толерантность к физической нагрузке у пациентов, постоянно принимающих нифедипин [59]. Об эффективности триметазидина свидетельствуют результаты, полученные в обширном многоцентровом исследовании TRIMPOLI [27]. Авторами установлено, что при комбинированной терапии триметазидином и стандартными антиангинальными препаратами (нитраты, β -адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов) в течение 4 нед значительно увеличиваются общая продолжительность нагрузочного теста (тредмил), общая выполненная работа, а также время до появления депрессии сегмента ST на 1 мм и ангинозной боли. Кроме того, на фоне приема триметазидина существенно уменьшается потребность в нитроглицерине.

Рандомизированных клинических испытаний, посвященных использованию триметазидина при нестабильной стенокардии, до настоящего времени не проводили. В небольшом открытом сравнительном исследовании [78] проанализировали эффективность вспомогательной терапии триметазидином у 33 больных с нестабильной стенокардией, получавших стандартное лечение нитратами, β -адреноблокаторами и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента. При этом показано, что у пациентов, принимавших триметазидин ($n=18$), достоверно улучшалась толерантность к физической нагрузке и диастолическая функция левого желудочка по сравнению с контрольной группой, в которой использовались только вышеуказанные антиангинальные средства.

Ишемия и некроз миокарда

Результаты целого ряда экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что триметазидин способен ограничивать реперфузионное повреждение сердечной мышцы и, соответственно, уменьшать оглушенность (stunning) миокарда и частоту возникновения реперфузионных аритмий [8, 26, 37, 44]. В последние годы опубликованы результаты нескольких клинических испытаний, посвященных применению триметазидина при инфаркте миокарда. Так, в обширном (19 725 пациентов) многоцентровом рандомизированном клиническом исследовании EMIP-FR (European Myocardial Infarction Project – Free Radicals) [14] сопоставляли эффект лечения триметазидином и плацебо у больных с острым инфарктом миокарда, получавших и не получавших тромболитическую терапию. Триметазидин применяли болюсно, а затем в виде непрерывной инфузии в течение 48 ч. Установлено, что прием триметазидина сопровождался достоверным снижением количества дискинетических сегментов в зоне инфаркта [41], хотя анализ зависимости от назначенного лечения (intention-to-treat analysis) в целом по изученной популяции не показал достоверных различий между триметазидином и плацебо. Выявлено достоверное уменьшение летальности к 353-му дню после инфаркта на фоне лечения триметазидином в подгруппе больных, которым не проводили тромболитическую терапию (13,3 % на фоне терапии триметазидином и 15,1 % на фоне приема плацебо; $P=0,027$). В группе пациентов, получавших тромболитическую терапию, отмечено достоверное снижение частоты ангинозных эпизодов и рецидивов инфаркта миокарда [60].

В двойное слепое рандомизированное исследование, осуществленное P. Di Pasquale и соавторами [34], был включен 81 больной с острым инфарктом миокарда передней локализации. Все пациенты госпитализированы в течение первых 4 ч после появления симптомов. Пациентам назначали триметазидин внутрь примерно за 15 мин до тромболитического лечения и затем каждые 8 ч ($n=40$) или плацебо ($n=41$). Установлено, что на фоне приема триметазидина по сравнению с плацебо достоверно уменьшались пиковая концентрация КФК и время ее нормализации, конечный систолический объем левого желудочка, а также частота возникновения реперфузионных аритмий.

О значимо более редком возникновении опасных для жизни аритмий после восстановления коронарного кровотока у больных, получавших триметазидин, сообщают и другие авторы. Так, С.Л. Papadopoulos и соавторы при динамическом наблюдении за 169 больными с инфарктом миокарда установили, что на фоне приема триметазидина ($n=83$) и в контрольной группе реперфузионные аритмии возникали в 30,1 и 56,3 % случаев соответственно ($P<0,05$) [31]. В числе возможных механизмов, опосредующих рассматриваемый антиаритмический эффект триметазидина, указываются уменьшение электрической нестабильности миокарда [65], а также воздействие на вегетативную регуляцию ритма сердца. Так, при помощи сигнал-усредненной электрокардиографии установлено, что на фоне терапии триметазидином при инфаркте миокарда уменьшаются поздние потенциалы [9], возрастает парасимпатическая активность и как следствие – увеличивается вариабельность сердечного ритма [21, 64].

Нарушения сердечного ритма и проводимости

Исследования, в которых рассматривается влияние триметазидина на нарушения сердечного ритма и проводимости у больных с хронической ИБС, не многочисленны. Указывается лишь, что на фоне терапии данным препаратом реже возникают нарушения сердечного ритма и проводимости [83], в частности некоторые опасные для жизни аритмии сердца (желудочковая тахикардия) [32].

Недостаточность кровообращения

L. Brottier и соавторами проведено двойное слепое рандомизированное клиническое исследование, в котором сопоставлялся эффект терапии триметазидином и применения плацебо на протяжении 6 мес у 20 больных с тяжелой (III–IV класс по NYHA) недостаточностью кровообращения. Авторами установлено, что под влиянием терапии триметазидином достоверно уменьшается одышка. Кроме того, средний объем сердца при приеме данного препарата уменьшился на 7,1 %, а на фоне плацебо увеличился на 3,7 % ($P=0,034$). При этом фракция выброса левого желудочка при приеме триметазидина увеличилась на 9,3 %, а на фоне плацебо снизилась на 15,6 % ($P=0,018$) [85]. В других работах анализируется влияние терапии триметазидином на результаты нагрузочных проб (изометри-

ческая нагрузка, добутаминовая стресс-эхокардиография) при недостаточности кровообращения. Так, М.Г. Глезер и соавторы установили, что триметазидин достоверно улучшает реакцию сердечного выброса в ответ на изометрическую нагрузку (сжатие кисти) [22]. По данным R. Belardinelli и соавторов, применение триметазидина у больных ИБС с постинфарктным кардиосклерозом и выраженной систолической дисфункцией левого желудочка (фракция выброса менее 35 %) улучшает сократимость миокарда в ответ на введение малых доз добутамина. Так, после двухмесячной терапии триметазидином достоверно улучшился индекс систолического утолщения стенки в покое (с 2,05 до 1,61; $P<0,05$) и во время добутаминовой стресс-эхокардиографии (с 1,66 до 1,32; $P<0,05$). У пациентов, получавших плацебо, упомянутый индекс достоверно не изменялся [6].

Инвазивные вмешательства

Аортокоронарное шунтирование

В ряде исследований изучалось использование триметазидина в ходе подготовки и непосредственно во время проведения аортокоронарного шунтирования (АКШ), сопряженного с достаточно продолжительной ишемией миокарда. J.N. Fabiani и соавторами осуществлено двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, с участием 19 больных ИБС, которых готовили к плановому АКШ [19]. Установлено, что в результате терапии триметазидином в течение 3 нед перед оперативным вмешательством и добавления указанного препарата в кардиоплегический раствор достоверно меньше повышалась концентрация малонового диальдегида (маркер перекисного окисления липидов) в коронарном синусе по сравнению с исходным значением после восстановления циркуляции крови (соответственно на 0,19 и 1,67 мкмоль/л; $P=0,014$), а также улучшалась сократительная функция левого желудочка. Через 4 ч после АКШ миозин в венозной крови определялся у всех пациентов, получавших плацебо, и лишь у 5 больных, принимавших триметазидин ($P=0,036$) [19].

Таким образом, триметазидин уменьшает продукцию свободных радикалов и, соответственно, ишемическое и реперфузионное повреждение миокарда во время АКШ. Следует, однако, отметить, что такой эффект данного

препарата обнаружен не всеми авторами. Так, в проведенном J.M. Vedrinne и соавторами рандомизированном двойном слепом исследовании установлено, что у больных, получавших триметазидин (40 мг болюсно перед началом операции, затем внутривенно со скоростью 2,5 мг/ч и в кардиоплегическом растворе) и плацебо, концентрация малонового диальдегида через 20 мин после восстановления сердечной деятельности достоверно не различалась [82].

Чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика

Результаты немногочисленных работ свидетельствуют о том, что триметазидин способен уменьшить ишемическое повреждение миокарда во время чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики (ЧТКА), а также улучшить сократительную функцию миокарда в отдаленный период после указанного инвазивного вмешательства. В двойное слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование, проведенное G. Kober и соавторами, были включены 20 больных с рефрактерной стенокардией, которым за 3 мин до раздувания баллона интракоронарно вводили триметазидин или плацебо. Установлено, что после инфузии данного препарата по сравнению с плацебо подъем сегмента ST на поверхностных и интракоронарных электрокардиограммах наступал достоверно позже (в среднем через 46,3 и 36,1 с соответственно; $P=0,024$) и был достоверно менее выражен (0,85 и 1,39 мВ соответственно; $P=0,023$), чем после введения плацебо [84].

В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании LIST (Limitation of Infarct Size by Trimetazidine) изучался эффект вспомогательной терапии триметазидином у больных с острым инфарктом миокарда, которым была выполнена первичная ЧТКА. После рандомизации 94 пациента получали препарат внутривенно болюсно, а затем в виде инфузии на протяжении 48 ч или же вливания и инфузии плацебо. На фоне терапии триметазидином отмечен значимо более быстрый возврат сегмента ST к изолинии [51]. Кроме того, у пациентов, получавших данный препарат, реже увеличивался подъем сегмента ST по сравнению с больными, получавшими плацебо (в 23 и 42 % случаев соответственно; $P=0,11$) [77]. Результаты указанных исследований свидетельствуют о том, что триметазидин ускоряет

реперфузию миокарда, способствует сохранению жизнеспособных участков сердечной мышцы и таким образом может улучшить выживаемость по меньшей мере в некоторых подгруппах больных с инфарктом миокарда.

Лечение триметазидином, начатое через 24 ч после ЧТКА и продолжавшееся на протяжении 3 мес, статистически достоверно улучшало сократительную функцию левого желудочка у пациентов с умеренно выраженной стенокардией напряжения. Так, у больных, принимавших триметазидин ($n=26$), фракция выброса была достоверно выше, чем в контрольной группе ($n=25$) больных ИБС, получавших обычную терапию (66,0 и 55,2 % соответственно; $P<0,0001$) [64].

Другие аспекты применения триметазидина

В настоящее время установлено, что триметазидин весьма эффективен в тех случаях, когда ИБС сочетается с другими патологическими состояниями. Так, в многоцентровом исследовании TRIMPOL-I была продемонстрирована высокая антиангинальная эффективность триметазидина в комбинации с нитратами, β -адреноблокаторами и блокаторами кальциевых каналов у больных сахарным диабетом [76]. Установлено также, что применение триметазидина у больных, страдающих ИБС и артериальной гипертензией, приводит к уменьшению периферического сосудистого сопротивления и как следствие – к снижению АД в покое и потребности миокарда в кислороде [79]. Демонстрировано, что триметазидин существенно увеличивает фракцию выброса у больных ИБС в сочетании с терминальной хронической почечной недостаточностью [53].

Переносимость и безопасность

В ряде клинических исследований показано, что независимо от формы выпуска таблетированный триметазидин по переносимости не отличается от плацебо и значительно превосходит другие антиангинальные средства. Выполненное S. Dalla-Volta и соавторами перекрестное исследование продемонстрировало лучшую переносимость и достоверно меньшую частоту возникновения неблагоприятных эффектов на фоне приема триметазидина с немедленным высвобождением по сравнению с терапией нифедипином. При этом лечение триметазидином сопровождалось нежелатель-

ными эффектами лишь со стороны пищеварительного канала (изжога, диспепсия и др.), в то время как побочные воздействия нифедипина были в основном связаны с периферической вазодилатацией (ощущение жара, отеки голеней и др.) [52]. В двойном слепом исследовании, включавшем 149 больных со стабильной стенокардией, сравнивали безопасность лечения триметазидином и пропранололом на протяжении 3 мес [49]. Показано, что на фоне терапии триметазидином неблагоприятные эффекты (выраженность которых варьировала от незначительной до умеренной) возникали достоверно реже, чем при использовании пропранолола (в 29,6 и 38,5 % случаев соответственно). Наиболее частыми жалобами пациентов, принимавших триметазидин, были утомляемость (7,0 %), головокружение (7,0 %), мышечные судороги (7,0 %) и дискомфорт при физической нагрузке, однако связь этих симптомов с приемом препарата не была четко установлена. После прекращения терапии триметазидином ни у одного из больных не наблюдался синдром отмены.

Установлено, что триметазидин не оказывает клинически значимого воздействия на гематологические и биохимические показатели [51, 52]. Токсические эффекты не зарегистрированы. В ходе исследований на животных триметазидин не оказывал тератогенного действия, однако из-за отсутствия соответствующих клинических исследований он не разрешен к применению во время беременности и грудного вскармливания [78].

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов 2013 г., триметазидин следует рассматривать как альтернативу любому антиангинальному гемодинамическому препарату в случае их непереносимости или назначать дополнительно к любому антиангинальному гемодинамическому лекарственному средству. Ассоциация кардиологов Украины (2016) рекомендует назначать метаболический антиангинальный препарат триметазидин пациентам со стабильной стенокардией при непереносимости или недостаточной эффективности антиангинальных гемодинамических средств. Применение триметазидина у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, а также после реваскуляризации является перспективным и клинически значимым направлением, которое требует дальнейшего изучения.

Литература

- Амосова Е.Н. Метаболические нейтрофильные аккумуляции после миокардиальной ишемии и реперфузии у кроликов // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 1993. – Vol. 22. – P. 828–833.
- Willoughby S.R., Chirkov Y.Y., Kennedy J.A. et al. Inhibition of long-chain fatty acid metabolism does not affect platelet aggregation // *Am J Physiol* – 2000. – Vol. 279. – P. 1155–1160.
- Воронков Л.Г., Шкурлат І.А., Бесага Є.М. Эндогенная вазодилатация та її прогностичне значення у хворих з хронічною серцевою недостатністю та систолічною дисфункцією лівого шлуночка // *Укр. кардіол. журн.* – 2005. – № 6. – С. 86–89.
- Воронков Л.Г. Триметазидин при хронической коронарогенной сердечной недостаточности: время пришло? // *Укр. кардіол. журн.* – 2007. – № 2. – С. 8–20.
- Глезер М.Г., Асташкин Е.И. Предуктал – новое направление в цитопротекции миокарда // *Клин. геронтол.* – 1998. – № 1. – С. 1–11.
- Глезер М.Г., Соболев К.Э., Еремин Д.А. и др. // *Materia Medica.* – 1997. – № 4.
- Гордеев И.Г., Бекчиу Е.А., Люсов В.А. и др. Оценка влияния миокардиальных цитопротекторов на процессы перекисного окисления липидов у больных стабильной стенокардией до и после хирургической реваскуляризации миокарда // *Рос. кардіол. журн.* – 2005. – № 3. – С. 7–9.
- 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 ишемической болезнью сердца // *Тер. архив.* – 1999. – № 71 (1). – P. 39–42.
- Пархоменко А.Е., Брыль З.В., Иркин О.И. и др. Применение антиоксиданта триметазидина (предуктал) в комплексной терапии острого инфаркта миокарда // *Тер. архив.* – 1996. – № 68 (9). – P. 47–52.
- Саидова М.А., Беленков Ю.Н., Атьков О.Ю. и др. Исследование жизнеспособности миокарда у больных ишемической болезнью сердца с выраженной дисфункцией левого желудочка и хронической недостаточностью кровообращения // *Кардиол.* – 1998. – № 6. – С. 20–24.
- Сыркин А.Л., Долецкий А.А. Триметазидин в лечении ишемической болезни сердца // *Клиническая фармакология и терапия.* – 2001. – № 10 (1). – P. 1–4.
- Хомазюк А.И., Гончар И.В. Энергетический метаболизм миокарда // *Укр. кардіол. журн.* – 2000. – № 3. – С. 88–95.
- Шабалин А.В., Никитин Ю.П. Защита кардиомиоцита. Современное состояние и перспективы // *Кардиол.* – 1999. – Т. 29 (3). – С. 4–10.
- Allibardi S., Chierchia S.L., Margonato V. et al. Effects of trimetazidine on metabolic and functional recovery of postischemic rat hearts // *Cardiovasc. Drugs. Ther.* – 1998. – Vol. 12. – P. 543–549.
- Astarie-Dequeker C., Joulin Y., Devynck M.A. Inhibitory effect of trimetazidine on thrombin-induced aggregation and calcium entry into human platelets // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 1994. – Vol. 23. – P. 401–407.
- Aubert A., Bernard C., Clauser P. et al. Effect of phenazine methosulfate on electrophysiological activity of the semicircular canal: antioxidant properties of trimetazidine // *Eur. J. Pharmacol.* – 1989. – Vol. 174. – P. 215–225.
- Aussedat J., Ray A., Kay L. et al. Improvement of longterm preservation of isolated arrested rat heart: beneficial effect of the antiischemic agent trimetazidine // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 1993. – Vol. 21. – P. 128–135.
- Baumert H., Goujon J.M., Richer, J.P. et al. Renoprotective effects of trimetazidine against ischemia-reperfusion injury and cold storage preservation: a preliminary study // *Transplantation.* – 1999. – Vol. 68. – P. 300–303.

19. Belardinelli R. Trimetazidine and the contractile response of dysfunctional myocardium in ischaemic cardiomyopathy // *Rev. Port. Cardiol.*– 2000.– Vol. 19 (Suppl. 5).– P. 35–39.
20. Belcher P.R., Drake-Holland A.J., Hynd J.W. et al. Effects of trimetazidine on in vivo coronary arterial platelet thrombosis // *Cardiovasc. Drugs Ther.*– 1993.– Vol. 7.– P. 149–157.
21. Birand A., Kudaiberdieva G.Z., Batyraliev 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.
22. Brottier L., Barat J.L., Combe C. et al. Therapeutic value of a cardioprotective agent in patients with severe ischaemic cardiomyopathy // *Eur. Heart J.*– 1990.– Vol. 11.– P. 207–212.
23. Cargnoni A., Pasini E., Ceconi C. et al. Insight into cytoprotection with metabolic agents // *Eur. Heart J.*– 1999.– Vol. 1.– P. 40–48.
24. Dalla-Volta S., Maraglino G., Della-Valentina P. et al. Comparison of trimetazidine with nifedipine in effort angina: a double-blind, crossover study // *J. Cardiovasc. Drugs Ther.*– 1990.– Vol. 4 (Suppl. 4).– P. 853–859.
25. de Leiris J., Boucher F. Rationale for trimetazidine administration in myocardial ischaemia reperfusion syndrome // *Eur. Heart J.*– 1993.– Vol. 14 (Suppl. G).– P. 34–40.
26. Demaison L., Fantini E., Sentex E. et al. Trimetazidine: in vitro influence on heart mitochondrial function // *Am. J. Cardiol.*– 1995.– Vol. 76.– P. 31–37.
27. Deroux A., Brochier M., Demange J. et al. Intérêt thérapeutique de l'association de la trimetazidine avec un inhibiteur calcique dans le traitement de l'insuffisance coronarienne chronique // *Presse Med.*– 1986.– Vol. 15.– P. 1783–1787.
28. Detry L., Leclerc P. On behalf of the Trimetazidine European Multicenter Study Group. Trimetazidine European multicenter study versus propranolol in stable angina pectoris: contribution of Holter electrocardiographic ambulatory monitoring // *Am. J. Cardiol.*– 1995.– Vol. 76.– P. 813–111B.
29. Detry L., 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 // *Br. J. Clin. Pharmacol.*– 1994.– Vol. 37.– P. 279–288.
30. Devynck M.A., Le Quan Sang K.H., Joulin Y. et al. Acute membrane effects of trimetazidine in human platelets // *Eur. J. Pharmacol.*– 1993.– Vol. 245.– P. 105–110.
31. Di Pasquale P., Lo Verso P., Bucca V. et al. Effects of trimetazidine administration before thrombolysis in patients with anterior myocardial infarction: short-term and long-term results // *J. Cardiovasc. Drugs Ther.*– 1999.– Vol. 13.– P. 423–428.
32. Drobinski G., Deroux A., Shutz D. // *Vie Med.*– 1985.– Vol. 9.– P. 441–448.
33. Edeki T.I., Johnston A., Campbell D.B. et al. An examination of the possible pharmacokinetic interaction of trimetazidine with theophylline, digoxin and antipyrine // *Br. J. Clin. Pharmacol.*– 1989.– Vol. 26.– P. 657.
34. Effect of 48-h intravenous trimetazidine on short and long-term outcomes of patients with acute myocardial infarction, with and without thrombolytic therapy; A double-blind, placebo-controlled, randomized trial. The EMIP-FR Group. European Myocardial Infarction Project–Free Radicals // *Eur. Heart J.*– 2000.– Vol. 21.– P. 1537–1546.
35. Fabiani J.N., Farah B., Vuilleminot A. et al. Chromosomal aberrations and neutrophil activation induced by reperfusion in the ischaemic human heart // *Eur. Heart J.*– 1993.– Vol. 14 (Suppl. G).– P. 12–17.
36. 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.
37. Fantini E., Athias P., Demaison L. et al. Protective effects of trimetazidine on hypoxic cardiac myocytes from the rat // *Fundam. Clin. Pharmacol.*– 1997.– Vol. 11.– P. 427–439.
38. 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.
39. Ferrari R. The role of mitochondria in ischemic heart disease // *J. Cardiovasc. Pharmacol.*– 1996.– Vol. 28 (Suppl. 1).– P. 1–10.
40. Fox K.F., Cowie M.R., Wood D.A. et al. New perspective on heart failure due to myocardial ischemia // *Eur. Heart J.*– 1999.– Vol. 20.– P. 256–262.
41. Free radicals, reperfusion and myocardial infarction therapy: European Myocardial Infarction Project – Free Radicals pilot study // *Eur. Heart J.*– 1993.– Vol. 14 (Suppl. G).– P. 48–51.
42. Goncalves L.M. Left ventricular dysfunction and cytoprotection // *Rev. Port Cardiol.*– 2000.– Vol. 19 (Suppl. 5).– P. 21–24.
43. Grynberg A. Rôle des lipides membranaires dans la cytoprotection myocardique // *Arch. Mal. Coeur. Vaiss.*– 2000.– Vol. 93.– P. 175–182.
44. Guarnieri C., Muscari C. Effect of trimetazidine on mitochondrial function and oxidative damage during reperfusion of ischemic hypertrophied rat myocardium // *Pharmacology.*– 1993.– Vol. 46.– P. 324–331.
45. Harpey C., Clauser P., Labrid C. et al. Trimetazidine: a cellular anti-ischemic agent // *Cardiovasc. Drug Rev.*– 1989.– Vol. 6 (4).– P. 292–312.
46. Hauet T., Tallineau C., Goujon, J.M. et al. Efficiency of trimetazidine in renal dysfunction secondary to cold ischemia-reperfusion injury: a proposed addition to University of Wisconsin solution // *Cryobiology.*– 1998.– Vol. 37.– P. 231–244.
47. Hisatome I., Ishiko R., Tanaka Y. et al. Trimetazidine inhibits Na⁺, K⁺-ATPase activity, and overdrive hyperpolarization in guinea-pig ventricular muscles // *Eur. J. Pharmacol.*– 1991.– Vol. 195.– P. 381–388.
48. Jailon P. A bioequivalence study to compare the steady state pharmacokinetic profile of trimetazidine after a 4 day oral administration of 20 mg immediate release tablet and a 35 mg modified release tablet in 12 healthy volunteers. An open label randomised two-period cross-over study. Data on file.
49. Kajstura J., Liu Y., Baldini A. et al. Coronary artery constriction in rats: necrotic and apoptotic myocyte death // *Am. J. Cardiol.*– 1998.– Vol. 82 (5A).– P. 30K–41K.
50. Kantor P.F., Lucien A., Kozak R. et al. The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase // *J. Circ. Res.*– 2000.– Vol. 86.– 5.– P. 580–588.
51. Kober G., Buck T., Sievert H. et al. Myocardial protection during percutaneous transluminal coronary angioplasty: effects of trimetazidine // *Eur. Heart J.*– 1992.– Vol. 13.– P. 1109–1115.
52. Kowalski J., Pawlicki L., Baj Z. et al. Effect of trimetazidine on biological activity of neutrophils in patients with transient myocardial ischemia induced by exercise testing // *Pol. Merkuriusz. Lek.*– 2000.– Vol. 9.– P. 548–551.
53. Kozakiewicz K., Petelencz T., Chruciel T.L. Effectiveness of trimetazidine in patients with hypertension and the symptoms of coronary disease // *Pol. Tyg. Lek.*– Vol. 47 (27–28).– P. 594–596.
54. Libersa C., Honore E., Adamantidis M. et al. Effets de la trimetazidine sur un module d'ischémie myocardique in vitro // *Presse Med.*– 1986.– Vol. 15.– P. 1765–1769.
55. Lopaschuk G.D. Optimizing cardiac energy metabolism: how can fatty acid and carbohydrate metabolism be manipulated? // *Coron. Artery. Dis.*– 2001.– Vol. 12 (Suppl. 1).– P. S8–11.
56. Lopaschuk G.D. Treating ischemic heart disease by pharmacologically improving cardiac energy metabolism // *Am. J. Cardiol.*– 1998.– Vol. 82 (5A).– P. 14K–17K.
57. Lu C., Dabrowski P., Fragasso G. et al. Effects of trimetazidine on ischemic left ventricular dysfunction in patients with coronary artery disease // *Am. J. Cardiol.*– 1998.– Vol. 82.– P. 898–901.
58. Management of stable angina pectoris. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.*– 1997.– Vol. 18.– P. 314–413.
59. Manchanda S.C., Krishnaswami S. Combination treatment with trimetazidine and diltiazem in stable angina pectoris // *Heart.*– 1997.– Vol. 78.– P. 353–357.
60. Meneveau N., Khalife K., Louis J. et al. Free radicals, thrombolytic therapy and myocardial infarction: results of the EMIP-FR angiography substudy // *Eur. Heart J.*– 1997.– Vol. 18.– P. 171.
61. Michaelides A.P., Vyssoulis G.R., Bonoris P.E. et al. Beneficial effects of trimetazidine in men with stable angina under beta-blocker treatment // *Curr. Ther. Res.*– 1989.– Vol. 46.– P. 565–576.
62. Mody F.V., Singh B.N., Mohiuddin I.H. et al. Trimetazidine induced enhancement of myocardial glucose utilization in normal and ischemic myocardial tissue: an evaluation by positron emission tomography // *Am. J. Cardiol.*– 1998.– Vol. 82 (5A).– P. 42K–49K.
63. Opasich C., Ambrosino N., Felicetti G. et al. Heart failure-related myopathy. Clinical and pathophysiological insights // *Eur. Heart J. Failure.*– 1999.– Vol. 20.– P. 1191–1120.
64. Ozdemir R., Tuncer C., Aladag M. et al. Effect of trimetazidine

- on late potentials after acute myocardial infarction // J. Cardiovasc. Drugs Ther.– 1999.– Vol. 13.– P. 145–149.
65. Papadopoulos C.L., Kanonidis I.E., Kotridis P.S. et al. The effect of trimetazidine on reperfusion arrhythmias in acute myocardial infarction // Int. J. Cardiol.– 1996.– Vol. 55.– P. 137–142.
66. Passeron J. Efficacite' de la trime'tazidine dans l'angor d'effort stable de l'insuffisant coronarien chronique. Etude a double insu contre placebo // Presse Med.– 1986, 16.– Vol. 15.– P. 1775–1778.
67. Perletti G., Monti E., Paracchini L. et al. Effect of trimetazidine on early and delayed doxorubicin myocardial toxicity // Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.– Vol. 302.– P. 280–289.
68. Renaud J.F. Internal pH, Na⁺, and Ca²⁺ regulation by trimetazidine during cardiac cell acidosis // Cardiovasc. Drugs Ther.– 1988.– Vol. 1.– P. 677–686.
69. Ruiz Meana M., Garcia Dorado D., Julia M. et al. Pretreatment with trimetazidine increases sarcolemmal mechanical resistance in reoxygenated myocytes // Cardiovasc. Res.– 1996.– Vol. 32.– P. 587–592.
70. Sakai K., Fukushi Y., Abiko Y. Inhibitory effect of trimetazidine on utilization of myocardial glycogen during coronary ligation in dogs // Pharmacology.– 1986.– Vol. 32 (2).– P. 72–79.
71. Sellier P. et al. Assessment of the efficacy and safety of trimetazidine MR 35 mg (b.i.d. per os) in patients with stable angina pectoris and a positive exercise test despite treatment with a beta-blocker: Multicentre, double-blind, placebo-controlled study in two parallel groups // Cardiovasc. Drugs Ther.– 2001.– Vol. 15 (Suppl.).– P. 81.
72. Sellier P., Audouin P., Payen B. et al. Acute effects of trimetazidine evaluated by exercise testing // Eur. J. Clin. Pharmacol.– 1987.– Vol. 33.– P. 205–257.
73. Sentex E., Sergiel J.P., Lucien A. et al. Trimetazidine increases phospholipid turnover in ventricular myocyte // Mol. Cell. Biochem.– 1997.– Vol. 175.– P. 153–162.
74. Servier. Vastarel 20: a new strategic approach to the management of coronary artery disease. Servier. France.
75. Simon N., Brunet P., Roumenov D. et al. Trimetazidine does not modify blood levels and immunosuppressant effects of cyclosporine A in renal allograft recipients // Br. J. Clin. Pharmacol.– 1997.– Vol. 44.– P. 591–594.
76. Steg P.G., Grollier G., Gallay P. et al. A randomized double-blind trial of trimetazidine as adjunctive therapy to primary PTCA for acute myocardial infarction. Evidence for improved myocardial reperfusion from ST-segment analysis // Eur. Heart J.– 1998.– Vol. 19.– P. 365.
77. Steg P.G., Grollier G., Gallay P. et al. A randomized double-blind trial of intravenous trimetazidine as adjunctive therapy to primary angioplasty for acute myocardial infarction // Int. J. Cardiol.– 2001.– Vol. 77.– P. 263–273.
78. Szwed H., Pachocki R., Domzal-Bochenska M. et al. Efficacy and tolerance of trimetazidine in combination with a conventional antianginal drug in patients with stable effort angina // Diagn. Treat. Cardiol.– 1997.– Vol. 4.– P. 237–247.
79. Szwed H., Sadowski Z., Pachocki R. et al. The antiischemic effects and tolerability of trimetazidine in coronary diabetic patients. A substudy from TRIMPOL-1 // J. Cardiovasc. Drugs Ther.– 1999.– Vol. 13.– P. 217–222.
80. Taegtmeyer H., King L.M., Jones B.E. Energy substrate metabolism, myocardial ischemia, and targets for pharmacotherapy // Am. J. Cardiol.– 1998.– Vol. 82 (5A).– P. 54K– 60K.
81. Timour Q., Harpey C., Durr F. et al. Is the antianginal action of trimetazidine independent of hemodynamical changes? // Cardiovasc. Drugs Ther.– 1991.– Vol. 5.– P. 1043–1044.
82. Tunerir B., Colak O., Alata O. et al. Measurement of troponin T to detect cardioprotective effect of trimetazidine during coronary artery bypass grafting // Ann. Thorac. Surg.– 1999.– Vol. 68.– P. 2173–2176.
83. Ulgen M.S., Akdemir O., Toprak N. The effects of trimetazidine on heart rate variability and signal-averaged electrocardiography in early period of acute myocardial infarction // Int. J. Cardiol.– 2001.– Vol. 77.– P. 255–262.
84. Vedrinne J.M., Vedrinne C., Bompard D. et al. Myocardial protection during coronary artery bypass graft surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled study with trimetazidine // Anesth. Analg.– 1996.– Vol. 82.– P. 712–718.
85. Venet R., Memin Y. // Vie Med.– 1984.– Vol. 8.– P. 309–315.
86. Wierzbicki P., Cwetsch A., Fijakowski P. et al. Influence of trimetazidine on echocardiography parameters and free radical stress index in coronary artery disease and end-stage renal failure patients treated by hemodialysis: preliminary communication // Pol. Arch. Med. Wewn.– 1999.– Vol. 102.– P. 589–594.
87. Williams F.M., Tanda K., Kus M. et al. Trimetazidine inhibition of aggregation responses // Eur. J. Pharmacol.– 1998.– P. 207–213.

Надійшла 21.04.2016 р.

Прямий вплив на ішемізований міокард: вивчені та нові можливості

О.В. Курята, Ю.С. Кушнір

ДУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», Дніпро

Розглянуто властивості метаболічного антиангінального препарату триметазидину та методи його застосування у хворих з ішемічною хворобою серця та стенокардією. Представлено результати досліджень, присвячених використанню триметазидину в лікуванні пацієнтів, які перенесли аортокоронарне шунтування і черезшкірну транслюмінальну коронарну ангіопластику. Застосування триметазидину у хворих із хронічною серцевою недостатністю, а також у пацієнтів після ревазуляризації є перспективним і клінічно значущим напрямком, який потребує подальшого вивчення.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, антиангінальна терапія, триметазидин.

Direct influence on the ischemic myocardium: studied and new opportunities

O.V. Kuryata, Yu.S. Kushnir

Dnipropetrovsk Medical Academy of Healthcare Ministry of Ukraine, Dnipro, Ukraine

The article considers usage of the metabolic antianginal drug trimetazidine for treatment of patients with ischemic heart disease and angina pectoris. The results of the studies of trimetazidine in patients after coronary artery bypass grafting and percutaneous transluminal coronary angioplastics are presented. The usage of trimetazidine has perspective in patients with chronic heart failure, as well as after revascularization, being a potentially important direction for future studies.

Key words: ischemic heart disease, antianginal therapy, trimetazidine.