

## ВЛИЯНИЕ ТРИМЕТАЗИДИНА НА ПОКАЗАТЕЛИ ФИЛЬТРАЦИОННОЙ И ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНОЙ ФУНКЦИЙ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ В СОЧЕТАНИИ С РЕНАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ

Козиолова Н. А., Колегова И. И., Суровцева М. В.

**Цель.** Оценка влияния триметазида на показатели фильтрационной и тубулоинтерстициальной функций почек у больных стенокардией II-III функционального класса (ФК) на фоне стабильной хронической сердечной недостаточности (ХСН) II-III ФК в сочетании с хронической болезнью почек (ХБП) 3 стадии.

**Материал и методы.** Обследовано 288 больных стабильной стенокардией II-III ФК, среди которых была выделена когорта из 162 (56,3%) больных ХСН II-III ФК. Среди них у 62 (38,3%) пациентов была зарегистрирована ХБП 3 стадии. Все больные ХСН и ХБП 3 стадии были рандомизированы на две равные группы в зависимости от вида медикаментозного вмешательства. Пациентам первой группы к стандартному лечению ХСН и ишемической болезнью сердца (ИБС), был добавлен препарат триметазидин (Предуктал МВ®, фирмы Servier, Франция) 35 мг 1 раз в день утром, во второй группе пациенты лечились аналогично без применения триметазида. Длительность лечения составила 6 месяцев. Для оценки функций почек определяли скорость клубочковой фильтрации (СКФ) (СКД-EPIcre), рассчитанную по креатинину сыворотки крови, цистатин С в крови и СКФ (СКД-EPIcys), рассчитанную по цистатину С, соотношение альбумина к креатинину в разовой порции (UACR), молекулы повреждения канальцев почек (КИМ-1) в моче, тканевый ингибитор матриксных протеиназ 1 типа в крови (TIMP-1).

**Результаты.** Включение в стандартную терапию больных ИБС и ХСН в сочетании с ХБП 3 стадии триметазида обеспечивает не только улучшение клинического течения заболеваний, увеличение толерантности к физической нагрузке, но и демонстрирует регресс нарушений функции почек по данным динамики снижения цистатина С ( $p=0,005$ ), увеличения СКФ, рассчитанной по цистатину С ( $p=0,012$ ), уменьшения UACR ( $p=0,002$ ), КИМ-1 ( $p<0,001$ ), восстанавливает благоприятный коллагенолиз в интерстиции почек по результатам динамики снижения TIMP-1 ( $p<0,001$ ).

**Заключение.** Триметазидин проявляет нефропротективный эффект при включении его в терапию больных ИБС и ХСН в сочетании с ХБП 3 стадии. Этот эффект характеризуется улучшением фильтрационной функции, снижением

экскреции альбумина с мочой, уменьшением канальцевых нарушений за счет подавления коллагенообразования в интерстиции почек.

**Российский кардиологический журнал 2018, 1 (153): 57–62**

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-1-57-62>

**Ключевые слова:** стенокардия, сердечная недостаточность, ренальная дисфункция, триметазидин.

ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет им. академика Е. А. Вагнера Минздрава России, Пермь, Россия.

Козиолова Н. А. \* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней № 2, Колегова И. И. — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2, Суровцева М. В. — д.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): [nakoziolova@mail.ru](mailto:nakoziolova@mail.ru)

ДД ЛЖ — диастолическая функция левого желудочка, ИБС — ишемическая болезнь почек, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФК — функциональный класс, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, КИМ-1 — молекулы повреждения канальцев почек 1 типа, NT-проBNP — N-терминальный фрагмент натрийуретического пептида, TIMP-1 — тканевый ингибитор матриксных протеиназ 1 типа, UACR — соотношение альбумина к креатинину в моче в разовой порции.

Рукопись получена 08.02.2018

Рецензия получена 11.02.2018

Принята к публикации 12.02.2018

## TRIMETAZIDINE INFLUENCE ON FILTRATION AND TUBULOINTERSTITIAL FUNCTION OF KIDNEYS IN ISCHEMIC HEART DISEASE PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE AND RENAL DYSFUNCTION

Koziolova N. A., Kolegova I. I., Surovtseva M. V.

**Aim.** Evaluation of trimetazidine influence on the parameters of filtration and tubulo-interstitial function of kidneys in angina patients of II-III functional class (FC) and stable chronic heart failure (CHF) of II-III FC with chronic kidney disease (CKD) stage 3.

**Material and methods.** Totally, 288 stable angina (II-III FC) patients included, among them a cohort selected of 162 (56,3%) CHF II-III FC. In 62 (38,3%) CKD of stage 3 was diagnosed. All CHF and stage 3 CKD patients were randomized to equal 2 groups depending on the kind of treatment. First group patients, together with standard CHF and coronary heart disease (CHD) management, were taking trimetazidine (Preductal MR®, Servier, France) 35 mg in the morning, and the second group patients did not receive trimetazidine. Treatment duration lasted 6 months. For renal function assessment, glomerular filtration rate (GFR) was implemented (CKD-EPIcre), calculated via serum creatinine and cystatin C in the blood (CKD-EPIcys), albumin-creatinine ratio in single urine portion (UACR), molecules of tubules damage (KIM-1) in urea, tissue inhibitor of matrix proteases type 1 in the blood (TIMP-1).

**Results.** Introduction of trimetazidine to the standard therapy of CHD with CHF and CKD stage 3 makes it to not only improve clinical course of the disease, but

increases exercise tolerance and demonstrates regression of disorder of kidney function by the dynamics of cystatin C ( $p=0,005$ ), GFR increase, calculated by cystatin C ( $p=0,012$ ), decrease of UACR ( $p=0,002$ ), KIM-1 ( $p<0,001$ ), restores positive collagenolysis in renal interstitium by dynamics of TIMP-1 decline ( $p<0,001$ ).

**Conclusion.** Trimetazidine shows nephroprotective effect if added to the treatment of CHD and CHF patients comorbid with CKD stage 3. The effect is characterized by improved filtration function, decrease of albumin secretion with urine, decrease of tubular disorder by suppression of collagen formation in renal interstitium.

**Russ J Cardiol 2018, 1 (153): 57–62**

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-1-57-62>

**Key words:** angina, heart failure, renal dysfunction, trimetazidine.

E. A. Wagner Perm State Medical University of the Ministry of Health, Perm, Russia.

В реальной клинической практике больные ишемической болезнью сердца (ИБС) и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) характеризуются наличием множественной коморбидной патологии [1]. Исследователи указывают, что больные со снижением фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) имеют от 4 до 7 и более коморбидных состояний, что приводит к увеличению риска полифармации более чем в 4,5 раза. Одним из частых коморбидных состояний, которые сопровождают ХСН ишемической этиологии, наряду с сахарным диабетом 2 типа, хронической обструктивной болезнью легких, анемией, является хроническая болезнь почек (ХБП) [2]. Наличие ХБП у больных ХСН значительно ухудшает прогноз и увеличивает риск смертельных исходов более чем в 1,5 раза [3].

Полиморбидность при ХСН и ИБС неизменно ведет к полипрагмазии и риску развития неблагоприятных лекарственных взаимодействий.

Триметазидин, миокардиальный цитопротектор, хорошо известный антиангинальный и антиишемический препарат, включен на основании многоцентровых рандомизированных клинических исследований (РКИ) в российские и международные рекомендации по лечению не только различных форм ИБС, но и ХСН. Результаты последних РКИ и их мета-анализов представляют триметазидин как препарат, способный предотвращать и лечить контраст-индуцированную нефропатию (КИН) со значительным снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [4]. В экспериментальных исследованиях триметазидин предупреждал острое повреждение почек при шоке и сепсисе. Данные о влиянии триметазида на ренальную дисфункцию, особенно, на канальцевые нарушения, при ХБП и длительном его применении практически отсутствуют. Ограничением проведения таких исследований являются противопоказания для использования триметазида у больных с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин, и требование снижения дозы при клиренсе креатинина менее 60 мл/мин. Представленные выше данные демонстрируют противоположные мнения о триметазидине по влиянию на ренальную дисфункцию: с одной стороны, этот препарат проявляет нефропротективные свойства при остром повреждении почек, с другой стороны, имеются значительные ограничения его применения у больных с ХБП.

Следовательно, выбор оптимальной и полипатогенетической терапии для больных ИБС и ХСН на фоне полиморбидности является актуальной задачей кардиологии и терапии. Одним из решений этой задачи могут быть исследования, направленные на изучение дополнительных свойств известных препаратов, которые позволят в определенной мере предотвратить полипрагмазию и лекарственные взаимодействия.

Целью нашего исследования явилась оценка влияния триметазида на показатели фильтрационной и тубулоинтерстициальной функций почек у больных стенокардией II-III ФК на фоне стабильной ХСН II-III ФК в сочетании с ХБП 3 стадии.

### Материал и методы

В амбулаторных условиях на приеме кардиолога в течение года было обследовано 288 больных стабильной стенокардией II-III ФК, среди которых была выделена когорта из 162 больных ХСН II-III ФК. Среди них у 62 пациентов была зарегистрирована хроническая болезнь почек 3 стадии согласно классификации K/DIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes, 2002).

Критериями включения в исследование являлись: возраст от 30 до 65 лет; наличие стабильной стенокардии II-III ФК, наличие стабильной ХСН II-III ФК, наличие ХБП 3 стадии, получение информированного согласия на участие в исследовании. Критерии исключения из исследования были следующие: острый коронарный синдром, перенесенный в течение последних 3 мес.; вторичная стенокардия, ХСН, не связанная с ИБС, I и выше IIБ стадии, I и IV ФК; ХБП выше 3 стадии; собственно заболевания почек, сопровождающиеся выраженной структурной перестройкой (хронический пиелогломерулонефрит, поликистоз и врожденные аномалии почек, гидронефроз), тяжелая печеночная недостаточность; инсульт или транзиторная ишемическая атака, перенесенные в течение последних 3 мес.; хирургические вмешательства в течение последних 3 мес.; онкологические заболевания; острые воспалительные и инфекционные заболевания; деменция и психические заболевания, препятствующие подписанию информированного согласия и дальнейшему адекватному контакту с больным в период наблюдения и лечения; непереносимость или противопоказания к триметазидину.

Все больные ХСН ишемической этиологии и ХБП 3 стадии методом простой рандомизации были разделены на две равные группы по 31 человеку в зависимости от вида медикаментозного вмешательства. Пациентам первой группы к стандартному лечению ХСН и ИБС, назначаемому в соответствии с рекомендациями Российского и Европейского кардиологических обществ (2017, 2016), а также с медико-экономическими стандартами, был добавлен препарат триметазидин (Предуктал МВ® фирмы "Servier", Франция) 35 мг 1 раз в день утром, во второй группе пациенты лечились аналогично без применения триметазида. Длительность лечения составила 6 мес.

Диагноз стабильной стенокардии II-III ФК подтверждался клинически и/или по результатам нагрузочных тестов и/или суточного мониторирования электрокардиограммы (ЭКГ).

Верификация ХСН проводилась на основании соответствующих клинических симптомов и/или признаков, дисфункции левого желудочка при проведении эхокардиографии (ЭхоКГ) и/или увеличения уровня N-терминального фрагмента натрийуретического пептида (NT-proBNP). Оценка ФК ХСН производилась по шкале ШОКС (Шкала Оценки Клинического Состояния) в модификации В.Ю. Мареева (2000г) и тесту 6-минутной ходьбы.

ЭхоКГ проводилась с использованием прибора VIVID 7 (GE Healthcare, США) по стандартной методике, рекомендованной Американским и Европейским обществом эхокардиографии с определением фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) по методу Simpson. Сохраненной систолическую функцию ЛЖ считали при ФВ ЛЖ более 50%. Диастолическую функцию ЛЖ (ДД ЛЖ) оценивали по тканевой визуализации диастолических скоростей движения фиброзного кольца митрального клапана. Нормальными значениями считали  $e' > 8$  см/с,  $e'' > 10$  см/с или среднее  $e' > 9$  см/с или  $E/e' > 15$  или комбинация этих показателей.

Уровень NT-proBNP в сыворотке крови определялся с использованием реактивов "Biomedica Group" (Австрия) методом иммуноферментного анализа на анализаторе Immulite 1000 (DPC, США). Референсными нормальными значениями NT-proBNP с использованием указанных реактивов считали уровень 4,45-8,25 фмоль/л.

Наличие ХБП 3 стадии определяли по уровню СКФ в диапазоне 30-59 мл/м<sup>2</sup>, рассчитанной по креатинин-зависимой формуле СКД-EPICre (Chronic kidney disease Epidemiology Collaboration) и по формуле СКД-EPICys с использованием цистатина С, определяемым в сыворотке крови. Концентрация цистатина С в сыворотке крови измерялась методом иммуноферментного анализа с применением реактива "BioVendor" (Чехия). Референсными нормальными значениями цистатина С считали 1043,1+107,5 нг/мл.

Степень экскреции альбумина с мочой определяли по соотношению альбумина к креатинину в разовой порции мочи (Urine Albumin-to-Creatinine Ratio, UACR). Нормальными значениями считали уровень UACR менее 30 мг/г.

Для оценки канальцевой дисфункции почек определялись молекулы повреждения почек 1 типа (КИМ-1) в моче методом иммуноферментного анализа с применением реактива "R&D Systems" (США). Нормальными референсными значениями КИМ-1 считали 0,003-0,046 нг/мл.

Для оценки состояния коллагенового матрикса в интерстициальной ткани почек определялся уровень тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1 типа (ТИМР-1) методом иммуноферментного анализа с помощью реактива "Bio Source EUROPE S.A."

(Бельгия) на анализаторе Stat Fax 303 Plus (Awareness Technology, США). Референсные нормальные значения ТИМР-1 составляли 111-138 нг/мл.

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли при помощи программы STATISTICA 7.0. Для количественных признаков были рассчитаны среднее арифметическое значение (М) и среднее квадратичное отклонение среднего (М±SD); медианы, нижнего и верхнего квартилей (Me [LQ;UQ]). Для качественных признаков были рассчитаны абсолютная частота проявления признака (количество обследованных), частота проявления признака в процентах (%). Анализ вида распределения осуществлен с использованием критерия Шапиро-Уилка. Для ряда данных гипотеза о нормальности распределения была отвергнута. Для статистического анализа данных при нормальном распределении использовали параметрические методы: для количественных показателей — критерий Стьюдента, для качественных показателей — критерий  $\chi^2$ . При сравнении показателей двух групп при ненормальном распределении статистическая обработка была проведена с использованием непараметрических критериев: для количественных показателей — критерий Манна-Уитни; для качественных показателей — критерий  $\chi^2$ . Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы, свидетельствующий об отсутствии значимых различий, принимали равным  $p < 0,05$ .

## Результаты

При сравнении групп по исходным данным не было выявлено достоверных различий по клинико-anamnestическим показателям, тяжести стабильной стенокардии и ХСН, функциональному состоянию левого желудочка и почек, сопутствующей патологии, структуре медикаментозного лечения.

В ходе исследования препарат триметазидин хорошо переносился пациентами. Потребности в отмене препарата не возникло. На фоне лечения были зарегистрированы следующие кратковременные нетяжелые побочные эффекты: у 1 (3,2%) больного — умеренные диспептические явления, у 1 (3,2%) больного — незначительное головокружение. Во второй группе в ходе лечения у 6 (19,4%) больных потребовалось усилить антиангинальную терапию, у 8 (25,8%) — терапию ХСН без включения в структуру лечения триметазидина. Через 6 месяцев терапии достоверных различий по структуре, выбору и дозам используемых препаратов между группами не было выявлено.

Включение в терапию больных стабильной стенокардией II-III ФК и ХСН преимущественно с сохраненной ФВ ЛЖ привело достоверному снижению ФК стенокардии и ХСН, увеличению дистанции при проведении теста 6-минутной ходьбы, улучшению диа-

Таблица 1

Динамика показателей, отражающих состояние функции почек, на фоне терапии по группам обследуемых (n=62)

Показатель, Δ%	1 группа (n=31, стандартная терапия + триметазидин)	2 группа (n=31, стандартная терапия)	p
Креатинин сыворотки крови	-4,52 [-8,12;2,18]	-2,45 [-4,89;5,13]	0,238
СКФ (СКD-EPIcre)	3,29 [-3,19;8,27]	1,87 [-7,13;4,64]	0,091
Цистатин С	-25,6 [-48,6;-8,4]	-5,3 [-28,6;8,8]	0,005
СКФ (СКD-EPIcys)	8,23 [-0,74;14,31]	3,41 [-6,07;7,04]	0,012
UACR	-5,12 [-8,45;3,40]	1,24 [-8,31;13,74]	0,002
KIM-1	-22,74±6,81	-5,06±1,78	<0,001
TIMP-1	-18,3±5,1	4,6±0,7	<0,001

**Сокращения:** СКФ — скорость клубочковой фильтрации, KIM-1 — молекулы повреждения почек 1 типа, TIMP-1 — тканевый ингибитор матриксных металлопротеиназ 1 типа, UACR — соотношение альбумина к креатинину в разовой порции мочи.

столической функции ЛЖ, уменьшению концентрации в крови NT-proBNP в сравнении с группой пациентов, находящихся на стандартной терапии.

На фоне комплексной терапии ИБС и ХСН в обеих группах больных отмечена положительная динамика показателей, отражающих структурно-функциональное состояние почек.

Динамика показателей, отражающих структурно-функциональное состояние почек, на фоне терапии по группам обследуемых представлена в таблице 1.

В первой группе пациентов, получавших к стандартной терапии триметазидин, отмечалось снижение креатинина сыворотки крови на 4,52 [-8,12;2,18]%, в группе стандартной терапии — на -2,45 [-4,89;5,13]% без достоверных различий между группами (p=0,238). В обеих группах отмечено незначительное увеличение СКФ (СКD-EPIcre) с тенденцией большего прироста в первой группе: 3,29 [-3,19;8,27]% против 1,87 [-7,13;4,64]% (p=0,091).

Содержание в сыворотке крови цистатина С достоверно снизилось в обеих группах, при этом в группе пациентов, получавших в составе терапии триметазидин, данный показатель снизился на 25,6 [-48,6;-8,4]%, что достоверно больше, чем во второй группе, в которой концентрация цистатина С уменьшилась на -5,3 [-28,6;8,8]% (p=0,005).

Снижение цистатина С в крови обеспечило увеличение СКФ (СКD-EPIcys), более выраженное в группе больных, получающих в комплексной терапии триметазидин: 8,23 [-0,74;14,31]% против 3,41 [-6,07;7,04]% (p=0,012).

Во второй группе больных на фоне лечения экскреция альбумина с мочой по показателю UACR практически не изменилась, ее динамика оставила 1,24 [-8,31;13,74]%. В первой группе включение в терапию триметазидина привело к достоверному уменьшению данного показателя на 5,12 [-8,45;3,40]% (p=0,002).

Положительная динамика канальцевых нарушений почек, оцененная по снижению показателя KIM-1, была также отмечена в первой группе больных,

получающих триметазидин, по сравнению со второй группой: 22,74±6,81% против -5,06±1,78 (p<0,001).

Показатель, отражающий состояние интерстиция почек в отношении выраженности процессов коллагенообразования, TIMP-1 у больных первой групп на фоне терапии триметазидином в структуре лечения ИБС и ХСН достоверно уменьшился по сравнению с первоначальным уровнем, что составило -18,3±5,1%. Во второй группе данный показатель увеличился по сравнению с исходным значением без достоверных различий, что составило 4,6±0,7%. Различия динамики показателя TIMP-1 между группами было достоверным (p<0,001).

Таким образом, включение в стандартную терапию больных ИБС и ХСН в сочетании с ХБП 3 стадии триметазидина обеспечивает не только улучшение клинического течения стенокардии и ХСН, увеличение толерантности к физической нагрузке, но и нефропротективный эффект, характеризующийся улучшением фильтрационной способностью почек, уменьшением выраженности канальцевых повреждений, вероятно, за счет подавления коллагенообразования в интерстициальной ткани почек.

### Обсуждение

В работе подтвержден антиангинальный эффект триметазидина и его способность уменьшать клиническую симптоматику ХСН, благоприятно влиять на ДД ЛЖ. Учитывая большую распространенность ХБП как среди больных ИБС, так и среди больных с ХСН, высокую частоту назначения антиангинального препарата триметазидин как у больных стабильной стенокардией, так и при недостаточности кровообращения ишемического генеза, целью настоящего исследования явилась оценка влияния его на функциональное состояние почек у коморбидных больных с ренальной дисфункцией.

Использование в работе более чувствительных маркеров клубочковых и канальцевых нарушений почек и их динамики на фоне лечения позволило

# Переход на новую форму

Уважаемые коллеги!

Компания АО «Сервьё» сообщает о завершении с января 2018 г. производства формы лекарственного препарата Предуктал МВ 35 мг и полном переходе на новую форму выпуска – Предуктал ОД 80 мг.

**Новая лекарственная форма – Предуктал ОД (МНН триметазидин) – капсулы с пролонгированным высвобождением, дозировка 80 мг, упаковка №30 и №60.**

Режим дозирования новой формы Предуктал ОД 80 мг – одна капсула в сутки. Благодаря инновационной технологии при приеме препарата обеспечивается пролонгированное высвобождение триметазидина в ЖКТ с поддержанием его стабильной концентрации в плазме крови в течение 24 часов. Применение новой формы препарата позволит значительно увеличить приверженность пациентов лечению за счет однократного приема, что в свою очередь позволит более эффективно контролировать симптомы стабильной стенокардии.

Фармакокинетическая эквивалентность Предуктала МВ для двукратного приема (35 мг) и новой формы Предуктала ОД 80 мг для однократного приема доказана в сравнительном исследовании, необходимом для регистрации препарата и проведенном согласно европейским требованиям и стандартам.

Предуктал ОД 80 мг сохраняет все свойства Предуктала МВ 35 мг, обеспечивая:

- высокую эффективность по снижению приступов стенокардии;
- улучшение функционального класса ИБС и ХСН;
- уменьшение ремоделирования миокарда и повышение выживаемости больных.

Компания АО «Сервьё» направляет максимум своих усилий на удовлетворение потребностей пациентов благодаря вкладу в терапевтический прогресс. Именно это послужило стимулом для создания инновационной, более удобной и эффективной формы выпуска. Использование Предуктала ОД 80 мг позволит повысить приверженность большинства пациентов проводимой терапии на фоне высокой эффективности и переносимости.



Apple, the Apple logo and iPhone are trademarks of Apple Inc., registered in the U.S. and other countries. App Store is a service mark of Apple Inc. Google Play and the Google Play logo are trademarks of Google Inc.

www.onedayhelp.ru



24 НОВАЯ ФОРМА

## ОТ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО КРИЗИСА К КОМФОРТНОЙ ЖИЗНИ

Базовый антиишемический препарат. Теперь 1 капсула в день

**СОСТАВ** \* 1 твердая капсула с пролонгированным высвобождением содержит триметазидин дигидрат/леридал 80 мг. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ** \* длительная терапия ишемической болезни сердца: профилактика приступов стабильной стенокардии в составе моно- или комбинированной терапии. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ** \* Внутрь, по 1 капсуле 1 раз в сутки, утром во время завтрака. Одинаковая доза от лечения может быть проведена после трех месяцев приема препарата. Прием препарата следует прекратить, если за это время улучшения не наступило. Пациенты с почечной недостаточностью умеренной степени тяжести (КК 30-60 мл/мин) рекомендуются сниженные дозы, т.е. 1 таблетка, содержащая 35 мг триметазидина, в день. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ** \* Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата. Болезнь Паркинсона, симптомы паркинсонизма, тремор, синдром «беспокойных ног» и другие, связанные с ними двигательные нарушения. Тяжелая почечная недостаточность (КК < 30 мл/мин). Непереносимость фруктозы/сахарозы, наличие синдрома глюкозо-галактозной мальабсорбции, сахарозо-изомальтозной недостаточности и других ферментопатий, связанных с непереносимостью сахарозы, входящей в состав препарата. Из-за отсутствия достаточного количества клинических данных пациентам до 18 лет назначение препарата не рекомендуется. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ** \* Предуктал® ОД не предназначен для купирования приступов стенокардии и не показан для начального курса терапии нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда на догоспитальном этапе или в первые дни госпитализации. В случае развития приступа стенокардии следует пересмотреть и адаптировать лечение (лекарственную терапию или проведение процедуры реваскуляризации). Предуктал® ОД может вызывать или усугублять симптомы паркинсонизма (тремор, акатизия, повышение тонуса), поэтому следует проводить регулярное наблюдение пациентов, особенно пожилого возраста. Могут отмечаться случаи падения, связанные с неустойчивостью в позе Ромберга и «шаткостью» походки или выраженным снижением АД, особенно у пациентов, принимающих гипотензивные препараты. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ** \* **БЕРЕМЕННОСТЬ И ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ** \* Не рекомендуется во время беременности. Не следует применять в период грудного вскармливания. **ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ АВТОТРАНСПОРТОМ И ВЫПОЛНЯТЬ РАБОТЫ, ТРЕБУЮЩИЕ ВЫСОКОЙ СКОРОСТИ ПСИХОМОТОРНЫХ РЕАКЦИЙ** \* Наблюдались случаи головокружения и сонливости, что может повлиять на способность к управлению автотранспортом и выполнению работ, требующих повышенной скорости физической и психической реакций. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ** \* Часто: боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота, рвота, астения, головокружение, головная боль, кожная сыпь, зуд, крапивница, астения. Редко: ощущение сердцебиения, экстрасистолия, тахикардия, выраженное снижение АД, ортостатическая гипотензия, которая может сопровождаться общей слабостью, головокружением или потерей равновесия, особенно при одновременном приеме гипотензивных препаратов, «приливы» крови к коже лица. Неупокоенной частоты: заложенность носа, симптомы паркинсонизма (тремор, акатизия, повышение тонуса), «шаткость» походки, синдром «беспокойных ног», другие связанные с ними двигательные нарушения, обычно обратимые после прекращения терапии, нарушения сна (бессонница, сонливость), острый генерализованный эпилептический приступ, отек Квинке, агранулоцитоз, тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпура, гематит. **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА** \* Триметазидин предотвращает снижение внутриклеточной концентрации аденозинтрифосфата (АТФ) путем сохранения энергетического метаболизма клеток в состоянии гипоксии. Триметазидин не оказывает прямого воздействия на показатели гемодинамики. **ФОРМА ВЫПУСКА** \* Капсулы с пролонгированным высвобождением 80 мг. По 10 капсул в блистер из ПА/Ал/ПВХ пленки и фольги алюминиевой. По 3 или 6 блистеров с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. По 6 капсул в блистер из ПА/Ал/ПВХ пленки и фольги алюминиевой. По 3 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную.

продемонстрировать нефропротективный эффект препарата триметазидин у больных ИБС и ХСН на фоне ХБП 3 стадии.

В последние годы в литературе накопилось много данных о том, что триметазидин способен предупреждать и устранять острое повреждение почек и КИН [5]. Так, в мета-анализе РКИ Ye Z, et al. было найдено, что триметазидин, применяемый в течение 24 часов до процедуры и не более 7 дней после манипуляции, предупреждает развитие КИН на 73% (95% ДИ: 0,16-0,46,  $p < 0,001$ ) [6].

Кроме того, этот эффект триметазидина сохраняется и у больных с ХБП. Так, в мета-анализе РКИ Nadkarni GN, et al. было продемонстрировано, что триметазидин у больных с исходным высоким уровнем сывороточного креатинина в диапазоне 1,3-2,0 мг/дл предупреждал развитие КИН на 89% (95% ДИ: 0,06-0,16,  $p = 0,01$ ) [4]. Причем профилактический эффект триметазидина в отношении КИН подтвержден в эксперименте на животных гистологически [7].

Нефропротективный эффект триметазидина при краткосрочном применении был получен и при шоковых состояниях [8].

В литературе представлено минимальное количество клинических исследований, в которых бы изучался долгосрочный эффект триметазидина у больных с ренальной дисфункцией. Можно предположить, что наше исследование внесет определенный вклад в изучение данной проблемы. В одном из экспериментальных исследований на животных, в котором оценивался долгосрочный эффект триметазидина при диабетической нефропатии иммуногистохимическим методом было найдено, что триметазидин оказывает благоприятные эффекты на почечную ткань и каналы, которые ассоциировались со снижением фибронектина, экспрессии синтазы оксида азота и уменьшением протеинурии [9].

Механизмы нефропротективного эффекта триметазидина до конца не ясны и широко обсуждаются в литературе. Мы по результатам работы предположили, что одним из механизмов торможения прогрессирования ренальной дисфункции при использовании триметазидина может быть его способность подавлять коллагенообразование в интерстиции почек за счет снижения TIMP-1. Этот вывод аргументируется данными еще одного экспериментального исследования на животных, в котором было показано, что триметазидин уменьшает развитие тубулоинтерстициального фиброза и ограничивает экспрессию рецепторов к альфа-актину гладких мышц и цитруллинированному белку виментину [10].

Из других обсуждаемых механизмов триметазидина как нефропротектора обсуждается его способность подавлять оксидативный стресс при почечном повреждении [9], участвовать в регуляции нейропептидов Y системы, которые могут улучшать микроциркуляцию [11], увеличивать уровень микроРНК-21 на CD4+ рецепторах Т-лимфоцитов, которые участвуют в блокировании апоптоза и развитии фиброза в тканях [12], снижать экспрессию супрессора опухолевого роста PDCD4, транскрипционного ядерного фактора “каппа-би” (NF- $\kappa$ B, p65), фактора некроза опухоли альфа, обеспечивая подавление неспецифического воспаления сосудистой стенки и контроль экспрессии генов апоптоза [13] и ряд других.

Все эти особые свойства препарата триметазидин являются весомым аргументом для перспективного его изучения и при других заболеваниях, не связанных с ИБС и ХСН, таких как периферические заболевания артерий, кардиомиопатия неишемического генеза, сепсис, поражения миокарда на фоне химиотерапии, диабетическая миокардиодистрофия и другие, некоторые из которых уже представлены в различных клинических и экспериментальных исследованиях [14].

## Литература

- Baron-Franco B, McLean G, Mair FS, et al. Comorbidity and polypharmacy in chronic heart failure: a large cross-sectional study in primary care. *Br J Gen Pract.* 2017; 67 (658): e314-e20.
- Page RL 2nd, Lindenfeld J. The comorbidity conundrum: a focus on the role of noncardiovascular chronic conditions in the heart failure patient. *Curr Cardiol Rep.* 2012; 14 (3): 276-84.
- Rushton CA, Satchithananda DK, Jones PW, Kadam UT. Non-cardiovascular comorbidity, severity and prognosis in non-selected heart failure populations: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2015; 196: 98-106.
- Nadkarni GN, Konstantinidis I, Patel A, et al. Trimetazidine Decreases Risk of Contrast-Induced Nephropathy in Patients With Chronic Kidney Disease: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2015; 20 (6): 539-46.
- Navarese EP, Gurbel PA, Andreotti F, et al. Prevention of contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing cardiovascular procedures—a systematic review and network meta-analysis. *PLoS One.* 2017; 12 (2): e0168726.
- Ye Z, Lu H, Su Q, et al. Clinical effect of trimetazidine on prevention of contrast-induced nephropathy in patients with renal insufficiency: An updated systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96 (9): e6059.
- Akgüllü Ç, Saruhan T, Eryılmaz U, et al. The first histopathological evidence of trimetazidine for the prevention of contrast-induced nephropathy. *Ren Fail.* 2014; 36 (4): 575-80.
- Zhang R, Wei J, Yin H, Zhu Y. Effect of trimetazidine on renal function in patients with shock. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2014; 26 (4): 219-22.
- Karadeniz T, Cavusoğlu T, Turkmen E, et al. Experimental comparison of protective characteristics of enalapril and trimetazidine in diabetic nephropathy. *Ren Fail.* 2014; 36 (8): 1283-90.
- Cau J, Favreau F, Tillement JP, et al. Trimetazidine reduces early and long-term effects of experimental renal warm ischemia: a dose effect study. *J Vasc Surg.* 2008; 47 (4): 852-60.
- Chen A, Li W, Chen X, et al. Trimetazidine attenuates pressure overload-induced early cardiac energy dysfunction via regulation of neuropeptide Y system in a rat model of abdominal aortic constriction. *BMC Cardiovasc Disord.* 2016; 16 (1): 225.
- Su Q, Li L, Zhao J, et al. Effects of trimetazidine on periprocedural microRNA-21 expression by CD4+ T lymphocytes in patients with unstable angina pectoris. *Oncotarget.* 2017; 8 (62): 104992-99.
- Su Q, Li L, Zhao J, et al. Effects of Trimetazidine on PDCD4/NF- $\kappa$ B/TNF- $\alpha$  Pathway in Coronary Microembolization. *Cell Physiol Biochem.* 2017; 42 (2): 753-60.
- Zou H, Zhu XX, Ding YH, et al. Trimetazidine in conditions other than coronary disease, old drug, new tricks? *Int J Cardiol.* 2017 May 1; 234: 1-6.