ЦИТОПРОТЕКЦИЯ ТРИМЕТАЗИДИНОМ МВ: СОВРЕМЕННЫЕ ДАННЫЕ

Гордеев И. Г., Лучинкина Е. Е., Таратухин Е. О.

Статья посвящена новым данным исследований цитопротектора триметазидина МВ. Приводится информация о недавно обнаруженных механизмах его эффекта, включая системное не связанное с миокардом действие. Приводятся результаты эпидемиологических исследований и мета-анализов, подтверждающие эффективность и безопасность препарата при ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности.

Российский кардиологический журнал 2015, 5 (121): 123–126
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-05-123-126>

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, стабильная ишемическая болезнь сердца, метаболизм, жирные кислоты, триметазидин МВ, Предуктал МВ.

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия.

Гордеев И. Г. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии №1 л/ф, Лучинкина Е. Е. — к.м.н., доцент кафедры, Таратухин Е. О.* — к.м.н., ассистент кафедры, доцент кафедры.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
 cardio03@ya.ru

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, АТФ — аденозинтрифосфорная кислота, СВР — средневзвешенное различие, РНК — рибонуклеиновая кислота.

Рукопись получена 22.04.2015
 Рецензия получена 25.04.2015
 Принята к публикации 05.05.2015

CYTOPROTECTION WITH TRIMETAZIDINE MB: RECENT DATA

Gordeev I. G., Luchinkina E. E., Taratukhin E. O.

The article focuses on new data on trimetazidine MB cytoprotection studies. The data provided on novel mechanisms of its effect including systemic action not related to myocardium. The results of epidemiological studies and meta-analysis are provided that confirm safety and efficacy of the medication in ischemic heart disease and chronic heart failure.

Russ J Cardiol 2015, 5 (121): 123–126
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-05-123-126>

Key words: chronic heart failure, stable ischemic heart disease, metabolism, fatty acids, trimetazidine MB, Preductal MB.

SBEI HPE RNRMU n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia.

Одним из путей лечения стабильной ишемической болезни сердца (ИБС) является цитопroteкция. Смещение метаболизма кардиомиоцитов в сторону утилизации глюкозы, а не жиров, даёт возможность снизить влияние гипоксии, уменьшая выраженность симптоматики и замедляя ремоделирование. Возможность “перенастройки” обмена в митохондриях кардиомиоцитов появилась благодаря селективному ингибированию фермента 3-кетоацил-КоА-тиолазы, обеспечивающего включение жирных кислот в энергетический обмен. Это ведёт к преобладанию гликолиза — процесса более эффективного, — и потому суммарное влияние ишемии уменьшается. Таким действием обладает триметазидин. Его эффект включает в себя снижение потерь АТФ в клетках, снижение внутриклеточного накопления ионов натрия и кальция, а также протонов и молочной кислоты, подавление свободнорадикального окисления [6].

Триметазидин включён в Рекомендации по ведению пациентов со стабильной ИБС Европейского кардиологического общества в качестве одного из средств для борьбы с ишемией (доказательность Ib, B) [1]. Его антиангинальный эффект был равен эффекту пропранолола в дозе 20 мг трижды в день, однако обеспечивался не механической разгрузкой, но метаболическим действием [2]. Триметазидин, в том числе, его форма замедленного высвобождения

с более равномерной фармакокинетикой — Предуктал МВ, применяется уже несколько десятков лет и показала эффективность и безопасность не только в клинических исследованиях, но и в практической кардиологии.

Изучение триметазидина МВ продолжается. Особое внимание уделяется стабильной ИБС и хронической сердечной недостаточности (ХСН). Эти состояния, помимо реваскуляризации и других этиотропных способов лечения, которые не всегда возможны, требуют вспомогательного лечения. Новые механизмы кардиопротекторного эффекта обнаруживает триметазидин МВ в современных исследованиях.

Так, Liu et al. (2015) сообщают о протективном влиянии препарата на кардиомиоциты в модели микроэмболизации коронарного русла. Применение триметазидина МВ до индукции ишемии таким способом, в сравнении с контролем без терапии (на модели животных), существенно и достоверно снизило апоптоз кардиомиоцитов по митохондриальному типу. Авторы указывают, что такие данные подтверждают важность претерапии триметазидином МВ в случае возникновения ишемии [3]. Такие данные сходны с ещё одной работой — Sentürk et al. (2014), в которой влияние на апоптоз исследовалось для триметазидина МВ и N-ацетилцистеина. Применение обоих препаратов снижало степень ишемического повреждения

после индукции, уменьшало окислительный стресс, область инфаркта и апоптотическую активность в модели, однако триметазидин в качестве монотерапии был более эффективен [4].

Проведён мета-анализ исследований триметазидина МВ при стабильной стенокардии напряжения. Peng et al. (2014) включили данные 13 рандомизированных протоколов, в которых изучались количество приступов стенокардии, частота использования нитроглицерина, длительность физической нагрузки до депрессии сегмента ST на >1 мм, общая длительность нагрузки во время пробы и др. Было показано, что применение триметазидина МВ (независимо от длительности приёма) достоверно снижает недельное число приступов стенокардии (средневзвешенное различие (СВР) — 0,95 при $p < 0,001$), снижает использование нитроглицерина (СВР — 0,98; $p < 0,001$), повышает толерантность к нагрузке, — при применении с обычной антиангинальной терапией [5].

Ключевыми исследованиями триметазидина МВ при стабильной ИБС были TRIMPOL-I, -II и VASCO. В них, в целом, было показано достоверное существенное увеличение общей продолжительности физической нагрузки по сравнению с плацебо и в сравнении с исходным уровнем. В VASCO добавление терапии триметазидином модифицированного высвобождения в дозе 70 или 140 мг/сут на 12 недель позволяло увеличить длительность нагрузки (до развития депрессии ST более 1 мм) с достоверностью $p = 0,0338$ и $p = 0,0044$, соответственно [9].

Помимо антиишемического эффекта при стабильной ИБС — стенокардии напряжения — триметазидин МВ вызывает интерес как вспомогательный элемент терапии хронической сердечной недостаточности (ХСН) [7]. В частности, показаны особенности эффекта для ХСН неишемической этиологии. Winter et al. (2014) провели исследование 60 пациентов со стабильной неишемической ХСН в рандомизированном протоколе. Группы получали триметазидин модифицированного высвобождения (35 мг x 2 р.д.) или плацебо в течение 6 месяцев. Группы были сопоставимы по возрасту, функциональному классу ХСН, фракции выброса левого желудочка, исходному уровню NT-proBNP. Оценивались показатели 6-минутного теста с ходьбой, потребление кислорода при пробе с физической нагрузкой, окислительный стресс, различные метаболические маркеры, а также качество жизни. Было показано, что триметазидин МВ при добавлении к стандартной терапии не изменял достоверно фракцию выброса левого желудочка, потребление кислорода при нагрузке и качество жизни. Достоверно увеличилась дистанция 6-минутной ходьбы (443 ± 25 м vs. 506 ± 79 м; $p = 0,03$). Эти данные подтверждают ключевой антиишемический эффект триметазидина [8].

Вопросом об особенностях препарата при ХСН занимались Dedkova et al. (2013). На модели сердечной недостаточности они изучали особенности эффекта триметазидина МВ на функцию митохондрий и кальциевые сиг-

нальные пути. Эти пути дополняют основной эффект препарата, связанный с блокированием 3-кетоацил-КоА-тиолазы. Показано, что триметазидин МВ предохраняет миоциты от перегрузки кальцием, ведущей обычно к гиперконтрактильности. Этот эффект частично опосредуется снижением проницаемости пор митохондрий для свободных радикалов кислорода, снижением синтеза свободных радикалов, происходящего ввиду разобщения митохондриальной NO-синтазы и электронотранспортной цепи. Триметазидин МВ восстанавливает редокс-баланс и мембранные потенциалы на митохондриях. Авторы заключают, что в эксперименте протективный эффект препарата при ХСН лишь на 15% был обусловлен его “основным” действием, большая же часть — благодаря изменению работы митохондрий [12].

В отношении ХСН на фоне ИБС триметазидин МВ исследовали в целом ряде протоколов. Zhang et al. (2012) приводят данные мета-анализа 16 рандомизированных клинических исследований, включавших 884 пациента с ХСН. Пациенты получали триметазидин МВ в качестве дополнительной терапии. В группах активного препарата было достоверное снижение частоты госпитализации по сердечно-сосудистым причинам (отношение рисков — 0,43; $p = 0,003$), однако различия по общей смертности были недостоверны (отношение рисков — 0,47; $p = 0,27$). Терапия триметазидином МВ была ассоциирована с увеличением фракции выброса левого желудочка (на 6,46%; $p < 0,0001$), общей длительности физической нагрузки (на 63,75 сек; $p < 0,0001$), а также улучшением функционального класса ХСН по Нью-Йоркской классификации (NYHA). Изменились эхокардиографические показатели (уменьшение конечно-систолического и конечно-диастолического диаметра левого желудочка), уменьшился уровень NT-proBNP (на — 203,4 пг/мл; $p = 0,0002$). Авторы заключают, что приём триметазидина МВ при ХСН улучшает как морфологические (снижение ремоделирования), так и функциональные (клинические) показатели пациентов [10].

Другой мета-анализ проведён Zhou et al. (2014). Они включили 19 рандомизированных исследований с общим числом 994 больных ХСН. Полученные данные были сходны: дополнительная терапия триметазидином МВ, в сравнении с плацебо, существенно увеличивает фракцию выброса левого желудочка (на 7,29%; $p < 0,01$), повышает функциональный класс по NYHA (на — 0,55; $p < 0,01$). Также показано снижение степени ремоделирования с сокращением конечных систолического и диастолического объёмов, уменьшение уровня С-реактивного белка и NT-proBNP. По данным этих авторов, различий в продолжительности физической нагрузки в группах триметазидина МВ и плацебо выявлено не было [11]. Следует упомянуть и данные более раннего мета-анализа — Gao et al. (2011), включавшего 19 исследований с 955 пациентами и показавшего, что триметазидин МВ может быть эффективной стратегией дополнительного лечения больных с ХСН [13].

ОТВЕТЕТЬ НА ЗОВ СЕРДЦА!

* Не предназначен для купирования приступов стенокардии

Триметазидин 35 мг

ВАЖНЫЙ КОМПОНЕНТ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению препарата ПРЕДУКТАЛ® МВ

СОСТАВ. 1 таблетка с модифицированным высвобождением, покрытая пленочной оболочкой. Содержит: триметазидина дигидрохлорида 35 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 таблетке 2 раза в сутки, утром и вечером, во время еды. Продолжительность лечения определяет врач. Пациенты с почечной недостаточностью. У пациентов с почечной недостаточностью умеренной степени тяжести (КК 30-60 мл/мин) суточная доза составляет 35 мг (1 таблетка) утром во время завтрака. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.*** Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата; болезнь Паркинсона, симптомы паркинсонизма, тремор, синдром обмороков и/или другие состояния с ними связанные; тяжелая почечная недостаточность (сывороточный креатинин менее 50 мкмоль/л); из-за отсутствия достаточного количества клинических данных пациентам до 18 лет назначение препарата не рекомендуется. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ.*** Препарат® МВ не предназначен для купирования приступов стенокардии и не показан для лечения хронической сердечной недостаточности, инфаркта миокарда на догоспитальном этапе или в первые дни госпитализации. В случае развития приступа стенокардии следует пересмотреть и адаптировать лечение (лекарственную терапию или проведение процедур реvascularization). Препарат® МВ может вызывать или усугублять симптомы паркинсонизма (тремор, акатизия, повышение тонуса), поэтому следует проводить регулярное наблюдение пациентов, особенно пожилого возраста. Могут отмечаться случаи падений, связанные с неустойчивостью в позе Ромберга и шаткостью походки или выраженным снижением АД, особенно у пациентов, применяющих гипотензивные препараты. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ.*** Беременность и период кормления грудью.* Не рекомендуется применять препарат Препарат® МВ во время беременности. Не следует применять препарат Препарат® МВ во время преданого абортирования. **ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ АВТОТРАНСПОРТОМ И ВЫПОЛНЯТЬ РАБОТЫ, ТРЕБУЮЩИЕ ВЫСОКОЙ СКОРОСТИ ПСИХОМОТОРНЫХ РЕАКЦИЙ.** Наблюдаться случаи головокружения и сонливости, что может повлиять на способность к управлению автомобилем и выполнению работ, требующих повышенной скорости физической и психической реакции. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.*** Частота: боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота, рвота, астения, головкружение, головная боль, кожная сыпь, зуд, крапивница. Редко: ощущение сердцебиения, интрасистолическая тахикардия, выраженное снижение АД, артериальная гипотензия, которая может сопровождаться общей слабостью, головокружением или потерей равновесия, особенно при одномоментном приеме гипотензивных препаратов, «приливы» крови к коже лица. Неполноценный ночной сон, симптомы паркинсонизма (тремор, акатизия, повышение тонуса), неустойчивость в позе Ромберга и шаткость походки, синдром «бескойной ноги», другие состояния с ними связанные; нарушения, обычно возникающие после прекращения терапии, нарушения сна (бессонница, сонливость), астения, генерализованный индентоматный приступ, эпилепсия, агитация, тремор, тахикардия, тахикардическая партия, гипотензия. **ПЕРЕДОЗИРОВКА.*** 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.*** Таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой. 35 мг. По 30 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). 2 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. При расфасовке (упаковке) производится на российском предприятии ООО «Сервис» по 30 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). 2 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. Знакомка для стационаров: по 30 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). По 3 или 6 блистеров с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. По 10 блистеров по 30 таблеток в блистере помещают в пачку картонную (пачку не маркируют). По 3 пачки картонные с инструкцией по медицинскому применению в коробку картонную с контролем серого вещества.

(СМОТРИТЕ ПОЛНУЮ ИНФОРМАЦИЮ О ПРЕПАРАТЕ В ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.)

Регистрационное удостоверение: П 1013215/01 от 29.12.2010

РЕКЛАМА

115054, Москва, Павелецкая пл., д. 2, стр. 3. Тел.: (495) 937 07 00, факс: (495) 937 07 01

В исследовании Fragasso et al. (2013) проводилась оценка смертности и частоты осложнений ХСН на фоне терапии триметазидином МВ. Было включено 669 пациентов, из которых 362 получали препарат, остальные — только стандартную терапию. По результатам анализа, терапия триметазидином МВ уменьшила на 11,5% показатели общей смертности и на 8,5% — от сердечно-сосудистых заболеваний ($p=0,015$ и $p=0,050$, соотв.). Также выяснилось, что за 5-летний период частота госпитализаций по поводу сердечно-сосудистой патологии уменьшилась на 10,4% ($p<0,0005$) в сравнении с группой на стандартной терапии [16]. Grajek et al. (2015) в мета-анализе исследований триметазидина МВ с 1967 по 2014 годы, из которых отобрано три с общим числом пациентов 326, показано серьёзное положительное влияние препарата на смертность и развитие осложнений при его добавлении к терапии ХСН. Относительное снижение риска по смертности от всех причин составило 0,283 ($p<0,0001$) [17].

Терапевтический эффект триметазидина МВ плеiotропен. Кроме различных точек приложения в кардиомиоцитах, существует возможность системного действия этого препарата. Fragasso et al. (2011) изучали общий энергетический метаболизм у пациентов с ХСН при добавлении триметазидина МВ к стандартной терапии. Проводилась непрямая калориметрия, которая сопоставлялась с данными эхокардиографии. Авторы показали, что в сравнении с контролем пациенты, получавшие триметазидин МВ, имели больший прирост фракции выброса левого желудочка (с $35\pm 8\%$ до $42\pm 11\%$ vs. с $35\pm 7\%$ до $36\pm 6\%$, соотв.; $p=0,02$). Показатель энергетического расхода в покое уменьшился в группе триметазидина МВ (с 1677 ± 264 до 1580 ± 263 ккал/день), тогда как в группе контроля не изменился (1679 ± 304 до 1690 ± 337 ккал/день). Различия между группами были достоверны. Эти результаты показывают, что, помимо улучшения функции сердца, триметазидин МВ способствует изме-

нению общего метаболизма, что может вносить вклад в общий положительный эффект препарата [14].

Показано улучшение триметазидином МВ функции правого желудочка. Liu et al. (2012) обнаружили, что происходит это за счёт влияния на экспрессию микро-РНК 21 (miR-21), которая играет роль в прогрессировании сердечной недостаточности. Они использовали культуры клеток правого и левого желудочков, подвергая их 24-часовой гипоксии, чтобы индуцировать апоптоз. Клетки правого желудочка показали более выраженную склонность к апоптозу, и в них снижение экспрессии miR-21 было более серьёзным. После применения триметазидина МВ реакция на гипоксию изменилась на противоположную: уменьшился апоптоз и повысилась степень экспрессии микро-РНК 21. После добавления специфического ингибитора miR-21 эффект триметазидина МВ значительно уменьшился. Таким образом, авторы делают вывод, что, во-первых, триметазидин МВ способен предохранять миокард правого желудочка от гипоксического ремоделирования и, во-вторых, это влияние опосредовано микро-РНК 21 [15].

В целом, как указывают в своём обзоре Loiacono et al. (2014), пациентам с ХСН необходимо вмешательство на уровне метаболизма — смещение клеточного энергетического обмена с жирных кислот в сторону глюкозы. Кроме собственно более эффективной утилизации углеводов, это связано ещё и с тем, что биохимические сдвиги при ХСН ведут к росту инсулинорезистентности и чрезмерному сдвигу в сторону утилизации жирных кислот. Как следствие, синтез АТФ в кардиомиоцитах уменьшается, что ведёт к замыканию порочных кругов ХСН [18].

Терапия триметазидином МВ патогенетически обоснована и, как показывают результаты десятков исследований, эффективна и безопасна при стабильной ИБС и при ХСН.

Литература

1. ESC Guidelines 2013 on the management of stable coronary artery disease. Eur Heart J, 2013; 34: 2949-3003.
2. Questions and answers on the review of medicines containing trimetazidine (20 mg tablets, 35 mg modified release tablet and 20 mg/ml oral solution). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Trimetazidine_31/WC500129195.pdf (9 March 2012).
3. Liu YC, Li L, Su Q, et al. Trimetazidine pretreatment inhibits myocardial apoptosis and improves cardiac function in a Swine model of coronary microembolization. Cardiology, 2015; 130(2): 130-6.
4. Şentürk T, Çavun S, Avcı B, et al. Effective inhibition of cardiomyocyte apoptosis through the combination of trimetazidine and N-acetylcysteine in a rat model of myocardial ischemia and reperfusion injury. Atherosclerosis, 2014; 237(2): 760-6.
5. Peng S, Zhao M, Wan J, et al. The efficacy of trimetazidine on stable angina pectoris: a meta-analysis of randomized clinical trials. Int J Cardiol, 2014; 177(3): 780-5.
6. Chrusciel P, Rysz J, Banach M. Defining the Role of Trimetazidine in the Treatment of Cardiovascular Disorders: Some Insights on Its Role in Heart Failure and Peripheral Artery Disease. Drugs, 2014; doi: 10.1007/s40265-014-0233-5.
7. Tsioufis K, Andrikopoulos G, Manolis A. Trimetazidine and cardioprotection: facts and perspectives. Angiology, 2015; 66(3): 204-10.
8. Winter JL, Castro PF, Quintana JC, et al. Effects of trimetazidine in nonischemic heart failure: a randomized study. J Card Fail, 2014; 20(3): 149-54.
9. Vitale C, Spoletini I, Malorni W et al. Efficacy of trimetazidine on functional capacity in symptomatic patients with stable exertional angina — the VASCO-angina study. Int J Cardiol, 2013; 168(2): 1078-81.
10. Zhang L, Lu Y, Jiang H, et al. Additional use of trimetazidine in patients with chronic heart failure: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol, 2012; 59(10): 913-22.
11. Zhou X, Chen J. Is treatment with trimetazidine beneficial in patients with chronic heart failure? PLoS One, 2014; 9(5): e94660.
12. Dedkova EN, Seidlmayer LK, Blatter LA. Mitochondria-mediated cardioprotection by trimetazidine in rabbit heart failure. J Mol Cell Cardiol, 2013; 59: 41-54.
13. Gao D, Ning N, Niu X, et al. Trimetazidine: a meta-analysis of randomized controlled trials in heart failure. Heart, 2011; 97(4): 278-86.
14. Fragasso G, Salemo A, Lattuada G, et al. Effect of partial inhibition of fatty acid oxidation by trimetazidine on whole body energy metabolism in patients with chronic heart failure. Heart, 2011; 97(18): 1495-500.
15. Liu F, Yin L, Zhang L, et al. Trimetazidine improves right ventricular function by increasing miR-21 expression. Int J Mol Med, 2012; 30(4): 849-55.
16. Fragasso G, Rosano G, Baek SH, et al. Effect of partial fatty acid oxidation inhibition with trimetazidine on mortality and morbidity in heart failure: results from an international multicentre retrospective cohort study. Int J Cardiol, 2013; 163(3): 320-5.
17. Grajek S, Michalak M. The effect of trimetazidine added to pharmacological treatment on all-cause mortality in patients with systolic heart failure. Cardiology, 2015; 131(1): 22-9.
18. Loiacono F, Alberti L, Lauretta L, et al. Metabolic therapy for heart failure. Recenti Prog Med, 2014; 105(7-8): 288-94.