

ПЛЕЙОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ ТРИМЕТАЗИДИНА

Ромашенко О. В.¹, Клочкова Г. Н.², Муханова Е. И.², Гайворонская И. В.³

Цель. Выявление возможных плейотропных эффектов триметазидина (Предуктала МВ) при лечении пациентов со стабильной стенокардией напряжения.

Материал и методы. Нами было проведено рандомизированное контролируемое клиническое исследование 95 пациентов со стабильной стенокардией напряжения I–III ФК в сочетании с гипертонической болезнью II–III стадии, 2–3 степени. Клиническую эффективность медикаментозной терапии оценивали методом экспертных оценок по субъективным и объективным показателям с расчётом коэффициента эффективности лечения в процентах по разработанному нами способу (Патент Украины, № 58859 А) применительно к пациентам со стенокардией.

Результаты. Было обнаружено достоверное повышение эффективности комплексной фармакотерапии ишемической болезни сердца (ИБС) при добавлении триметазидина, в сравнении с базисным лечением в 2 раза, за счёт более выраженного антиангинального эффекта и повышения физической работоспособности. Дополнительное назначение триметазидина при ишемии миокарда способствовало уменьшению энергодефицита и тканевой гипоксии. Обнаружены плейотропные эффекты триметазидина – антиатеросклеротический, противовоспалительный и стресс-лимитирующий, что потенциально может расширить показания к назначению данного препарата.

Заключение. В рандомизированном клиническом исследовании пациентов со стабильной стенокардией напряжения обнаружено достоверное повышение эффективности комплексной фармакотерапии при добавлении триметазидина (Предуктала МВ) по 35 мг 2 раза в сутки на протяжении 6 недель, в сравнении с базисным лечением, в 2 раза за счёт более выраженного антиангинального эффекта и повышения физической работоспособности.

Российский кардиологический журнал 2013, 4 (102): 83–87

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, стабильная стенокардия, метаболизм, пациенты, плейотропные эффекты, триметазидин (Предуктал МВ).

¹Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород; ²Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа, Белгород; ³ООО “Медицинские диагностические технологии”, Белгород, Россия.

Ромашенко О. В. – к. м. н., доцент кафедры биохимии и фармакологии, Клочкова Г. Н. – к. б. н., зав. клинко-диагностической лабораторией, Муханова Е. И. – биолог клинко-диагностической лаборатории, Гайворонская И. В. – биолог клинической лабораторной диагностики.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): Romashenko@bsu.edu.ru

ФК – функциональный класс, ИБС – ишемическая болезнь сердца, АПФ – ангиотензинпревращающий фермент, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, NYHA – New York heart association, ЭКГ – электрокардиограмма, АДФ/АТФ – аденозинди-/трифосфат, РТ – реактивная тревожность, ЛТ – личностная тревожность, ХС – общий холестерин, ТГ – триглицериды, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности.

Рукопись получена 14.08.2013

Принята к публикации 16.08.2013

Плейотропия – это явление множественного действия гена на несколько фенотипических признаков. Продукт фактически каждого гена участвует, как правило, в нескольких, а иногда и в очень многих процессах, образующих метаболическую сеть организма. Применительно к фармакотерапии понятие “плейотропности” подразумевает влияние лекарственного препарата на несколько мишеней, запускающих различные биохимические процессы в организме [1]. Например, доказанными являются плейотропные эффекты ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) [2] и статинов [1], препаратов базисной терапии ишемической болезни сердца (ИБС) [3]. По всей видимости, не только основной, но и дополнительные механизмы вносят свой определённый вклад в реализацию клинической эффективности препаратов, рекомендованных к использованию Российским научным обществом кардиологов для лечения пациентов со стабильной стенокардией напряжения.

Предметом нашего изучения явился триметазидин (Предуктал МВ), препарат с метаболическим типом действия и доказанным антиангинальным эффектом, вошедший в стандарт лечения стабильной стенокардии [3]. На сегодняшний день известно, что основной мишенью триметазидина является 3-кето-

ацил-КоА-тиолаза, путём ингибирования которой препарат способствует переключению энергетического метаболизма с окисления жирных кислот на окисление глюкозы в митохондриях кардиомиоцитов и, тем самым, оказывает энергосберегающий эффект [4, 5]. Однако, существуют исследования, в которых предполагается наличие целого ряда дополнительных механизмов реализации кардиопротекторного эффекта триметазидина посредством влияния не только на энергетическое, но и на ионное состояние клеток [6] – коррекция клеточного ацидоза, антиоксидантная активность, способность поддерживать целостность клеточных мембран и нормализовывать структуры и функции митохондрий [7], антитромбоцитарная активность. Выявление возможных плейотропных эффектов триметазидина (Предуктала МВ) при лечении пациентов со стабильной стенокардией напряжения явилось целью настоящего исследования.

Материал и методы

Проводили рандомизированное открытое клиническое исследование 95 пациентов с диагнозом ИБС: стабильная стенокардия напряжения I–III функционального класса (ФК), постинфарктный кардиосклероз (у 69% пациентов) в сочетании с гипертониче-

Таблица 1

Показатели энергетического обмена в динамике лечения пациентов со стенокардией напряжения (M±m)

Показатели	Базисная терапия, n=43		Базисная терапия + триметазидин, n=52	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
АТФ сыворотки крови, мкмоль/л	209,40±5,10	231,88±9,85	219,70±3,89**	236,29±3,91**
АТФ/АДФ сыворотки крови	1,46±0,07*	1,85±0,13*	1,64±0,06***	2,02±0,08***
АДФ сыворотки крови, мкмоль/л	179,88±34,63	129,01±6,63	139,51±3,40**	120,87±3,57**
2,3-ДФГ эритроцитов, мкмоль/мл	7,40±0,36*	5,77±0,08*	7,64±0,17***	6,21±0,11***

Примечание: достоверность различий между группами до и после лечения – *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001.

ской болезнью II–III стадии, 2–3 степени, осложнившихся хронической сердечной недостаточностью (ХСН) I–IIА стадий, I–III ФК по NYHA. У 33% больных сопутствующим явился сахарный диабет II типа различной степени тяжести. Верификация диагноза, комплекс обследований и лечебная тактика проводились согласно Рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов (2008) [3]. Больных поделили на две группы: 1-ю составили 43 пациента, которые получали только базисное лечение (антиагреганты, бета-адреноблокаторы, статины, ингибиторы АПФ, при необходимости – диуретики, антиаритмики и гипогликемические средства), 2-ю – 52 пациента, которым дополнительно к базисной терапии назначали триметазидин (препарат с торговым наименованием Предуктал МВ, “Лаборатория Сервье”, Франция) в дозе 35 мг по 1 таблетке 2 раза в день на протяжении 6 недель. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, тяжести течения заболевания. Средний возраст пациентов 1-й группы составил 56,37±1,42 года, 2-й группы – 57,92±1,19 лет (p>0,05).

Клиническую эффективность медикаментозной терапии оценивали методом экспертных оценок по субъективным и объективным показателям с расчётом коэффициента эффективности лечения в процентах по разработанному нами способу (Патент Украины, № 58859 А) применительно к пациентам со стенокардией. Среди показателей эффективности оценивали субъективное (по жалобам) и объективное улучшение состояния больного (по физикальным данным), снижение ФК стенокардии, улучшение фазы реполяризации на электрокардиограмме (ЭКГ), снижение степени опасности аритмий, снижение артериального давления, улучшение систолической и/или диастолической функции левого желудочка, снижение ФК либо стадии хронической сердечной недостаточности, улучшение физической работоспособности (по тесту 6-минутной ходьбы). Кроме того, у пациентов определяли состояние энергетического обмена по показателям концентрации свободных нуклеотидов – аденозинтрифосфорной и аденозиндифосфорной кислот (АТФ и АДФ) в сыворотке крови с расчётом их соотношения; состояние тканевой гипоксии оценивали по уровню 2,3-дифосфоглицерата (2,3ДФГ) в эритроцитах биохимическими

методами [9]; определяли холестеринный профиль с расчётом индекса атерогенности ферментным колориметрическим методом; исследовали концентрацию эндотелиальной индуцибельной синтазы оксида азота (eNOS iNOS) методом иммуноферментного анализа, выполняли общий анализ крови с определением индекса адаптации как соотношения количества лимфоцитов и сегментоядерных нейтрофилов. Исследовали психологический профиль личности, а именно – уровень реактивной (РТ) и личностной тревожности (ЛТ) методом анкетирования по Ч. Д. Спилбергеру и Ю. Л. Ханину [8].

Полученные данные обрабатывали с помощью статистической программы SPSS for Windows 11. Применялся метод сравнения двух средних на основании t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

В результате проведенного клинического исследования пациентов со стабильной стенокардией напряжения обнаружена достоверно более высокая эффективность медикаментозной терапии при дополнительном назначении триметазидина сравнительно с базисным лечением (рис. 1).

Так, при дополнительном назначении триметазидина (Предуктала МВ) пациенты к концу периода наблюдения гораздо лучше чувствовали себя субъективно сравнительно со своими коллегами, не получавшими данный препарат, у них лучше восстанавливался объективный статус по физикальным данным, нормализовалась фаза реполяризации на ЭКГ, наблюдался более отчётливый антиангинальный эффект в виде снижения функционального класса стенокардии. Кроме того, при дополнительном назначении триметазидина улучшалась физическая работоспособность в виде увеличения расстояния, которое пациенты могли пройти за 6 минут – с 305,13±18,38 до 404,46±20,28 метров (p<0,001), в то время как в контрольной группе данный показатель изменялся незначительно и недостоверно, увеличиваясь с 352,44±18,28 до 365,00±5,01 метров (p>0,05). Коэффициент эффективности лечения пациентов со стабильной стенокардией напряжения средствами базисной терапии составил 15,95±4,21%, а средствами базисной терапии с включением в программу лече-

Таблица 2

Холестериновый профиль в динамике лечения пациентов со стабильной стенокардией напряжения (M±m)

Показатели	Базисная терапия, n=43		Базисная терапия + триметазидин, n=52	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ХС общий, ммоль/л	5,44±0,21	5,29±0,37	5,12±0,18	5,28±0,32
ЛПНП, ммоль/л	3,31±0,19	3,41±0,24	3,17±0,16	3,20±0,27
ЛПОНП, ммоль/л	0,89±0,11	0,63±0,10	0,90±0,07	0,71±0,08
ЛПВП, ммоль/л	1,15±0,04	1,12±0,15	1,05±0,05	1,14±0,07
ТГ, ммоль/л	1,95±0,25	1,43±0,24	1,95±0,16	1,60±0,17
Индекс атерогенности	3,77±0,18	3,95±0,46	4,38±0,30*	3,56±0,24*

Примечание: достоверность различий между группами до и после лечения – *p<0,05.

Сокращения: ХС – холестерин, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ТГ – триглицериды; индекс атерогенности (ХС общий – ЛПВП) / ЛПНП).

ния триметазидина (Предуктала МВ) – $31,89 \pm 3,48\%$ ($p=0,005$), что фактически в 2 раза выше.

При сравнении влияния групп лечения на показатели энергообмена обнаружили однонаправленные изменения метаболизма в виде уменьшения энергодефицита (повышения уровня АТФ и снижения уровня АДФ в сыворотке крови с возрастанием соотношения данных показателей) и уменьшения степени тканевой гипоксии (снижения концентрации 2,3 ДФГ в эритроцитах). Однако, в группе триметазидина данные изменения оказались существенно более достоверными (табл. 1).

Полученные результаты, на наш взгляд, отражают некоторое несоответствие между силой влияния триметазидина на энергетический обмен в виде лишь закрепления эффектов базисного лечения и существенным повышением клинической эффективности комплексной фармакотерапии (в 2 раза) в сравнении с базисным лечением, что наводит на мысль о наличии возможных дополнительных плеiotропных эффектах триметазидина.

Проводили сравнительный анализ влияния базисной терапии и базисной терапии с триметазидином на холестериновый профиль больных (табл. 2). Обнаружили достоверное снижение индекса атерогенности в группе пациентов, принимавших триметазидин.

Исследование концентрации эндотелиальной и индуцибельной синтазы оксида азота (eNOS и iNOS) показало достоверное снижение уровня iNOS с $30,37 \pm 2,03$ нг/мл до $19,08 \pm 4,27$ нг/мл ($p<0,05$) в группе пациентов, получавших триметазидин, в то время как в группе контроля данный показатель изменялся недостоверно и в противоположную сторону – от $21,25 \pm 3,14$ нг/мл до $29,68 \pm 4,53$ нг/мл ($p>0,05$). Концентрация эндотелиальной синтазы оксида азота изменялась недостоверно противоположным образом – в группе триметазидина повышалась с $892,95 \pm 399,76$ пг/мл до $924,35 \pm 426,33$ пг/мл ($p>0,05$), в группе базисной терапии снижалась с $966,97 \pm 583,51$ пг/мл до $638,40 \pm 423,10$ пг/мл ($p>0,05$).

Изучение психологического профиля личности в динамике лечения в группах сравнения показало снижение уровня реактивной тревожности с $48,31 \pm 1,28$ до $42,63 \pm 1,99$ баллов ($p<0,05$) и личностной тревожности с $48,98 \pm 1,19$ до $45,84 \pm 2,15$ ($p>0,05$) у пациентов, получавших на фоне базисной терапии триметазидин. В группе контроля данные показатели изменялись неоднозначно и недостоверно: РТ снижалась с $47,41 \pm 1,79$ до $46,67 \pm 3,93$ баллов ($p>0,05$), ЛТ повышалась с $49,03 \pm 1,66$ до $52,00 \pm 5,51$ баллов ($p>0,05$).

Соотношение форменных элементов крови (лимфоцитов и сегментоядерных нейтрофилов) отражает состояние системы адаптации [9]. В процессе лечения пациентов с ИБС индекс адаптации изменялся следующим образом: у пациентов, получавших только базисную терапию, он повышался с $0,59 \pm 0,03$ до $0,68 \pm 0,09$ ($p>0,05$), а у пациентов, дополнительно принимавших триметазидин, данный показатель достоверно снижался с $4,38 \pm 0,29$ до $3,55 \pm 0,23$ ($p<0,05$), что сопровождалось повышением количе-



Рис. 1. Сравнительная эффективность базисной терапии и базисной терапии с дополнительным назначением триметазидина у пациентов со стабильной стенокардией напряжения.

ства сегментоядерных нейтрофилов в крови с $54,34 \pm 1,00\%$ до $58,40 \pm 1,63\%$. Эти данные свидетельствуют о возрастании напряженности системы адаптации на фоне базисной терапии и о стресс-лимитирующем эффекте дополнительного назначения триметазидина.

Результаты нашего исследования, по всей видимости, свидетельствуют о наличии у триметазидина ряда плеiotропных эффектов, которые нельзя объяснить исключительно действием триметазидина на энергетический обмен, — антиатеросклеротического (снижение индекса атерогенности), противовоспалительного (уменьшение концентрации индуцибельной синтазы окиси азота) и стресс-лимитирующего (снижение уровня тревожности и индекса адаптации).

В основе выявленных плеiotропных эффектов триметазидина, вероятнее всего, лежит способность данного препарата нейтрализовать свободные радикалы кислорода, что может приводить к снижению образования окисленных ЛПНП, а, следовательно замедлять аккумуляцию холестерина в макрофагах, тормозить образование пенистых клеток, снижать их цитотоксичность, уменьшать уровень активности воспалительных процессов и, тем самым, тормозить атерогенез. В этой части действие триметазидина сходно с плеiotропными эффектами статинов [1]. Известно, что атеросклероз сопровождается воспалительной реакцией со стороны сосудистой стенки, о чём свидетельствует, в частности, повышенная экспрессия индуцибельной синтазы окиси азота [9]. Повышенная активность iNOS в макрофагах может оказывать негативное влияние на развитие атеросклероза вследствие нарушения баланса NO/O_2^- в пользу второго, из-за чего образуется пероксинитрит и возникает оксидантный стресс [9]. В связи с этим, доказанный антиоксидантный эффект триметазидина и выявленное нами снижение концентрации iNOS в динамике лечения отражает наличие противовоспалительного действия препарата, тесно связанного с торможением прогрессирования атеросклероза. В работе Napoli P. Di. et al. мы нашли подтверждение нашего предположения о наличии противовоспалительных свойств у триметазидина при лечении пациентов с ИБС [10]. Williams F. M. et al. обнаружили уменьшение инфильтрации ткани миокарда нейтрофилами у пациентов с острым инфарктом миокарда под влиянием триметазидина. Наши данные о повышении количества сегментоядерных нейтрофилов в крови пациентов на фоне базисного лечения с триметазидином могут также свидетельствовать о перераспределении клеток иммунной системы в кровотоке как следствие уменьшения воспаления в тканях. Такое явление, по нашим данным, сопровождается снижением индекса адаптации, т. е. уменьшением напряжённости стресс-реализующих систем. Сопутствующее снижение уровня реактив-

ной тревожности пациентов может свидетельствовать о стресс-лимитирующем эффекте триметазидина, затрагивающем не только клеточный уровень, но и психическую сферу человека.

Выявленные нами дополнительные эффекты триметазидина могут отражать способность данного препарата действовать на различные мишени, составляющие метаболическую сеть организма, т. е. быть собственно плеiotропными для триметазидина или они демонстрируют способность триметазидина усиливать плеiotропные эффекты препаратов базисного лечения — ингибиторов АПФ и статинов, для которых такие эффекты являются доказанными [1, 2]. Выяснение данного вопроса требует проведения дополнительных исследований.

Заключение

1. В рандомизированном клиническом исследовании пациентов со стабильной стенокардией напряжения обнаружено достоверное повышение эффективности комплексной фармакотерапии при добавлении триметазидина (Предуктала МВ) по 35 мг 2 раза в сутки на протяжении 6 недель) в сравнении с базисным лечением в 2 раза за счёт более выраженного антиангинального эффекта и повышения физической работоспособности.

2. Дополнительное назначение триметазидина пациентам со стабильной стенокардией напряжения способствовало уменьшению энергодефицита и тканевой гипоксии.

3. Обнаружены плеiotропные эффекты триметазидина — антиатеросклеротический, противовоспалительный и стресс-лимитирующий, которые могут быть связаны как с особенностями действия самого препарата на разные мишени, так и со способностью триметазидина усиливать плеiotропные эффекты базисных лекарственных средств, что требует дальнейшего изучения.

Благодарность

Выражаю свою благодарность заведующему отделением кардиологии № 1 Белгородской областной клинической больницы Святителя Иоасафа к. м. н. Алфёрову Петру Константиновичу за помощь в проведении клинической части исследования, а также доценту кафедры математического и программного обеспечения информационных систем Белгородского государственного национального исследовательского университета Румбешту Вадиму Валерьевичу за помощь в статистической обработке данных.

Работа выполнена при поддержке гранта НИУ «БелГУ»:

Проект № 419112011 от 17 января 2012 года «Клинико-фармакологические подходы к персонализации назначения препаратов метаболического ряда при лечении пациентов с ишемической болезнью сердца», выполняемый вузом в рамках государственного задания.

Литература

1. Fesenko E. V., Proschaev K. I., Poljakov V. I. Pleiotropic effects of statin's treatment and its role in overcoming of polymorbidity's problem // Modern problems of education and science. 2012; 2. Russian (Фесенко Э. В., Прошчаев К. И., Поляков В. И. Плейотропные эффекты статинотерапии и их роль в преодолении проблемы полиморбидности. Современные проблемы науки и образования. 2012; 2).
2. Sturov N. V. Pleiotropic effects of ACEI. Difficult patient. 2006; 7: 18–21. Russian (Стуров Н. В. Плейотропные эффекты ИАПФ. Трудный пациент. 2006; 7:18–21).
3. Diagnostics and treatment of stable angina. Russian recommendations (second edition). Designed by Committee of experts of Russian scientific society of cardiologists. Cardiovascular therapy and prevention 2008; 7 (8):1–40. Suppl. 4. Russian (Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Разработаны Комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7 (8):1–40. Приложение 4).
4. Astashkin E. I., Glezer M. G. Metabolic cytoprotectors and mechanism of theirs action. Energetic metabolism of heart. Issue 1. Moscow, 2009. Russian (Асташкин Е. И., Глезер М. Г. Метаболические цитопротекторы и механизмы их действия. Энергетический обмен сердца. Выпуск 1. Москва, 2009. 13с).
5. Astashkin E. I. Correction of energetic metabolism in myocardium – new direction in treatment of cardiovascular diseases. Heart and metabolism. 2008; 21:1–3. Russian (Асташкин Е. И. Коррекция энергетического обмена в миокарде – новое направление в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Сердце и метаболизм. 2008; 21:1–3).
6. Alexandrov A. A. Clinical horizons of cardioprotection: "calcium track" of trimetazidine./ CONSILIUM–MEDICUM. 2005; 7, 9: 757–63. Russian (Александров А. А. Клинические горизонты кардиопротекции: "кальцевый след" триметазидина. CONSILIUM–MEDICUM. 2005; 7, 9:757–63).
7. Guarnieri C., Muscary C. Effect of trimetazidine on mitochondrial function and oxidative damage during reperfusion of ischemic hypertrophied myocardium. Pharmacology. 1993; 46:324–31.
8. Райгородский Д. Я. Практическая психодиагностика. Методики и тесты. – Самара: Издательский дом "Бахрах-М", 2000. 672с. (Raygorodskiy D. Ya. Practical psychodiagnostics. Methodics and tests. – Samara: Publishing house Bachrach-M, 2000. 672.)
9. Markov Kh. M. Nitric oxide and atherosclerosis. Pharmacotherapy of atherosclerosis and nitric oxide. Cardiology. 2011; 3:86–94. Russian (Марков Х. М. Оксид азота и атеросклероз. Фармакотерапия атеросклероза и оксид азота. Кардиология 2011; 3:86–94).
10. Napoli P. Di., Taccardi A. A., Barsotti A. Long term cardioprotective action of trimetazidine and potential effect on the inflammatory process in patients with ischemic dilated cardiomyopathy. Heart. 2005; 91:161–5.

Pleiotropic effects of trimetazidine

Romashchenko O. V.¹, Klochkova G. N.², Mukhanova E. I.², Gaivoronskaya I. V.³

Aim. To investigate potential pleiotropic effects of trimetazidine (Preductal MB) in patients with stable effort angina.

Material and methods. This randomised controlled clinical study included 95 patients with Functional Class I–III stable effort angina and Stage 2–3 arterial hypertension. Clinical effectiveness of pharmacological therapy was assessed by expert-evaluated subjective and objective criteria, with the calculation of the treatment effectiveness index (%) (Patent No. 58859 A [8], Ukraine).

Results. The complex pharmacological therapy of coronary heart disease (CHD) was twice as effective after the addition of trimetazidine, due to increased antianginal action and exercise capacity. Trimetazidine also reduced energy deficiency and tissue hypoxia in myocardial ischemia. Pleiotropic effects of trimetazidine (antiatherosclerotic, anti-inflammatory, and stress-limiting) could justify the extended indications for this medication.

Conclusion. In a randomised clinical trial including patients with stable effort angina, the effectiveness of complex pharmacotherapy was doubled by additional administration of trimetazidine (Preductal MB 35 mg twice per day for 6 weeks), due to increased antianginal effects and exercise capacity.

Russ J Cardiol 2013, 4 (102): 83-87

Key words: coronary heart disease, stable angina, metabolism, patients, pleiotropic effects, trimetazidine (Preductal MB).

¹Belgorod State National Research University, Belgorod; ²St. Ioasaf Belgorod Regional Clinical Hospital, Belgorod; ³Medical Diagnostic Technologies Ltd., Belgorod, Russia.