

## Персонализированные подходы к назначению триметазидина в качестве цитопротектора у пациентов с ишемической болезнью сердца

Ромашенко О. В.

**Цель.** Разработать персонализированный подход к использованию триметазидина у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) на основании определения критериев прогнозирования цитопротекторного свойства данного препарата при его тестировании *in vitro*.

**Материал и методы.** Нами было проведено обследование 30 больных с ИБС: стабильной стенокардией напряжения I-III функционального класса с сопутствующей гипертонической болезнью и хронической сердечной недостаточностью. Пациентам выполняли эхокардиографию, общий и биохимический анализ крови с определением холестерина профиля, креатинфосфокиназы (КФК) общей и МВ-фракции КФК, почечного и печёночного комплекса. Для определения цитопротекторной активности триметазидина исследовали лейкоциты крови больных в условиях *in vitro* методом флуоресцентной микроскопии при помощи инвертированного флуоресцентного микроскопа Eclipse Ti-U (компания Nikon, Япония). Путём окрашивания лейкоцитов флуоресцентными красителями (Calcein AM, Ethidium bromide) определяли живые и мёртвые клетки, рассчитывали индекс жизнеспособности клеток (ИЖ). Материалы обрабатывали статистически, критерии прогнозирования цитопротекторного эффекта триметазидина определяли с помощью прогностического анализа Вальда.

**Результаты.** При введении триметазидина в пробу с лейкоцитарной взвесью наблюдалось два варианта изменения жизнеспособности клеток: у 60% больных ИЖ повысился, в среднем на 37% (с 23% до 60%,  $p < 0,001$ ), и у 40% пациентов ИЖ снизился, в среднем на 30% (с 54% до 24%,  $p < 0,05$ ).

Выявили ряд условий исходного состояния пациента с ИБС для проявления цитопротекторной активности триметазидина: первая степень сопутствующей артериальной гипертензии; конечный диастолический размер правого желудочка до 30 мм по данным эхокардиографии; нормальный (неатерогенный) холестерин профиль с уровнем общего холестерина в сыворотке крови  $< 5,3$  ммоль/л, липопротеидов очень низкой плотности  $< 1$  ммоль/л и коэффициентом атерогенности до 3 усл. ед., признаки разрушения миоцитов и кардиомиоцитов (увеличение уровня КФК общ. в крови  $> 100$  Ед/л и МВ-фракции КФК  $> 15$  Ед/л), нормальная функция печени (по уровню аланинаминотрансферазы  $< 25$  Ед/л), признаки нарушения функции почек (относительно более низкий уровень общего белка в крови  $< 75$  г/л, повышение уровня мочевины  $> 8$  ммоль/л и креатинина крови  $> 100$  мкмоль/л), нормальная тромبوэпителиальная функция крови (по уровню незрелых тромбоцитов  $< 5\%$ ) и состояние резистентности функциональной адаптационной системы человека (по данным общего анализа крови — снижение уровня лимфоцитов крови  $< 30\%$  и повышения уровня нейтрофилов крови  $> 4Т/л$ ).

**Заключение.** По результатам нашего исследования, проведенного *in vitro*, препарат метаболического ряда триметазидин достоверно повышает жизнеспособность клеток (лейкоцитов крови) у 60% пациентов с ИБС, в среднем на

37%. При этом имеется ряд условий исходного соматического статуса больного, которые определяют наличие индивидуальной фармакодинамической мишени для цитопротекторного действия препарата.

**Ключевые слова:** триметазидин, лейкоциты, жизнеспособность, ишемическая болезнь сердца, пациенты, микроскопия, исследование *in vitro*, персонализированная фармакотерапия.

**Отношения и деятельность:** нет.

**Благодарности.** Автор выражает свою искреннюю благодарность директору НИИ Фармакологии живых систем НИУ “БелГУ” профессору, д.м.н. Покровскому М. В. и руководителю лаборатории клеточных технологий НИИ Фармакологии живых систем доценту, к.б.н. Надеждину С. В. за предоставленную возможность выполнения исследования на базе указанной лаборатории. Автор также выражает свою признательность доценту, к.т.н. Румбешту В. В. за помощь в статистической обработке данных и заведующему отделением кардиологии № 1 доценту, к.м.н. Алфёрову П. К. за оказанное содействие при наборе клинического материала для исследования.

Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Россия.

Ромашенко О. В. — к.м.н., доцент, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии Медицинского института, ORCID: 0000-0003-2496-5870.

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

АГ — артериальная гипертензия, АТФ — аденозинтрифосфат, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИЖ — индекс жизнеспособности, КФК — креатинфосфокиназа, ПЖ — правый желудочек, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Рукопись получена 25.05.2021

Рецензия получена 11.06.2021

Принята к публикации 18.06.2021



**Для цитирования:** Ромашенко О. В. Персонализированные подходы к назначению триметазидина в качестве цитопротектора у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(6):4532. doi:10.15829/1560-4071-2021-4532

## Personalized trimetazidine prescription as a cytoprotective agent in patients with coronary artery disease

Romashchenko O. V.

**Aim.** To develop a personalized approach to the trimetazidine use in patients with coronary artery disease (CAD) based on the criteria for predicting the cytoprotective activity tested *in vitro*.

**Material and methods.** We examined 30 patients with class I-III stable effort angina with concomitant hypertension and heart failure. The patients underwent echocardiography, complete blood count, biochemical tests with determination of the lipid profile, creatine phosphokinase (CPK), CPK-MB, renal and hepatic parameters. To determine the cytoprotective activity of trimetazidine, white blood

cells (WBCs) of patients were examined *in vitro* using an Eclipse Ti-U inverted fluorescence microscope (Nikon, Japan). Living and dead cells were determined by staining WBCs with fluorescent dyes (Calcein AM, Ethidium bromide). Cell viability index (CVI) was calculated. The statistical processing was carried out. The criteria for predicting the trimetazidine cytoprotective effect were determined using Wald statistics.

**Results.** When trimetazidine was injected into a WBC suspension sample, two types of cell viability changes were observed: in 60% of patients, CVI increased,

on average, by 37% (from 23% to 60%,  $p < 0,001$ ) and in 40% of patients, CVI decreased, on average, by 30% (from 54% to 24%,  $p < 0,05$ ).

A number of conditions of the patient initial status were identified for the manifestation of trimetazidine cytoprotective activity: grade 1 hypertension; right ventricular end diastolic dimension up to 30 mm according to echocardiography; normal lipid profile with a total cholesterol  $< 5,3$  mmol/L, very-low-density lipoproteins  $< 1$  mmol/L and an atherogenic coefficient up to 3 CU, myocyte and cardiomyocyte destruction (total CPK  $> 100$  U/L and CPK-MB  $> 15$  U/L), normal liver function (alanine aminotransferase  $< 25$  U/L), renal dysfunction (total protein  $< 75$  g/L, urea  $> 8$  mmol/L and blood creatinine  $> 100$   $\mu$ mol/L), normal thrombopoiesis (immature platelet fraction  $< 5\%$ ) and the state of functional adaptive system resistance (blood lymphocytes  $< 30\%$  and neutrophils  $> 4 \times 10^9$ /L).

**Conclusion.** According to this *in vitro* analysis, the trimetazidine significantly increases (by an average of 37%) the cell (WBC) viability in 60% of patients with CAD. There are conditions of patient initial status, which specifies an individual pharmacodynamic target for the cytoprotective action of the drug.

**Keywords:** trimetazidine, leukocytes, viability, coronary artery disease, patients, microscopy, *in vitro*, personalized pharmacotherapy.

**Relationships and Activities:** none.

**Acknowledgments.** The author is grateful to the director of the Research Institute of Pharmacology of Living Systems of the National Research University "Belgorod State University", Professor, Doctor of Medical Science, Pokrovsky M.V. and the head of the laboratory of cell technologies of the Research Institute of Pharmacology of Living Systems, Candidate of Biological Sciences, associate professor Nadezhdin S.V. for the opportunity to perform research at above laboratory. The author is also grateful to Candidate of Technical Sciences, associate professor Rumbesht V.V. for help in statistical processing and the head of cardiology department № 1, Candidate of Medical Science, associate professor Alferov P.K. for assistance in material collection.

Belgorod National Research University, Belgorod, Russia.

Romashchenko O.V. ORCID: 0000-0003-2496-5870.

Corresponding author: Romashenko@bsu.edu.ru

**Received:** 25.05.2021 **Revision Received:** 11.06.2021 **Accepted:** 18.06.2021

**For citation:** Romashchenko O.V. Personalized trimetazidine prescription as a cytoprotective agent in patients with coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(6):4532. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4532

Персонализированный подход к выбору лекарственных препаратов в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) обозначен экс-президентом Европейского общества кардиологов Roberto Ferrary как "бриллиантовый" [1]. Широкая распространённость и высокая смертность от ИБС нацеливают на поиск рациональных комбинаций лекарственных средств при лечении больных [2-4]. Принятые стандарты лечения стенокардии напряжения препаратами из групп антиагрегантов, антикоагулянтов, бета-адреноблокаторов, статинов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, нитратов, антагонистов кальция имеют высокий уровень доказательности, однако не обеспечивают в полной мере эффективности лечения [5]. В настоящее время в стандарты лечения стабильной стенокардии напряжения и хронической сердечной недостаточности (ХСН) вошел препарат метаболитического типа действия триметазидин, обеспечивающий кардиоцитопротекторный эффект [5, 6].

Направление цитопротекторной фармакотерапии традиционно рассматривается как второстепенное по своей значимости при лечении гипоксических состояний, в т.ч. стенокардии напряжения и ХСН [5, 6]. Вместе с тем, в многочисленных исследованиях было отмечено, что некоторые антиангинальные препараты второй линии обеспечивают такое же снижение частоты приступов стенокардии и улучшение показателей пробы с физической нагрузкой, как и препараты первой линии (бета-адреноблокаторы и блокаторы кальциевых каналов), при одинаковой или даже меньшей частоте нежелательных лекарственных реакций. Результаты этих исследований и повседневная клиническая практика свидетельствуют о том, что для достижения лучшего результата в лечении больных хронической ИБС антиан-

гинальные препараты второй линии целесообразно применять не только в случаях непереносимости и недостаточной эффективности препаратов первой линии, но и в сочетании с ними и на более ранних этапах подбора оптимальной схемы лекарственной терапии [7, 8].

Обозначенный экс-президентом Европейского общества кардиологов Roberto Ferrary "бриллиантовый" подход к персонализированному выбору лекарственной терапии хронической ИБС предусматривает необходимость учёта целого ряда индивидуальных особенностей пациента при выборе лекарств: частоты сердечных сокращений, артериального давления, характера сопутствующих заболеваний, наличия нарушений ритма и проводимости, выраженности дисфункции левого желудочка, наиболее вероятного механизма развития коронарной недостаточности [1]. И именно этими факторами, а не классом рекомендаций и уровнем доказательности эффекта того или иного препарата должен определяться выбор фармакотерапии для конкретного пациента [1, 7]. Согласно такому подходу, триметазидин наиболее целесообразно назначать пациентам с низкой частотой сердечных сокращений, дисфункцией левого желудочка, низким артериальным давлением, в дополнение к стандартной терапии [1, 5-7], при микрососудистой стенокардии, сопутствующих сахарному диабету и хронической болезни почек [9-11]. Персонализированный подход к назначению лекарств определяет высокую эффективность и безопасность фармакотерапии [12].

Настоящее исследование выполнено в рамках предложенной концепции персонализированного подхода к назначению триметазидина для повышения эффективности и безопасности фармакотерапии стабильной стенокардии напряжения.

Поскольку понятие “цитопротекция” подразумевает защиту клеток от повреждения, мы решили изучить непосредственное влияние триметазидина на жизнеспособность клеток пациентов с ИБС в пробах *in vitro*. Подобных работ мы в литературе не встречали.

Экспериментальной моделью изучения жизнеспособности клеток явились лейкоциты крови больных, поскольку они могут отражать внутреннее состояние организма человека и являются легкодоступным материалом для исследования. Эти иммунокомпетентные клетки рассматриваются как своего рода “зеркало гомеостаза”, по которому можно определить характер процесса, лежащего в основе болезни, его тяжесть, прогноз и эффективность терапии [13]. Более того, Jin W, et al. на основании ряда собственных исследований утверждают, что характер повреждений митохондрий в кардиомиоцитах и лейкоцитах периферической крови идентичен: в лейкоцитах отражаются изменения, происходящие в кардиомиоцитах, как в зеркале [14].

Цель исследования: разработать персонализированный подход к использованию триметазидина у пациентов с ИБС на основании определения критериев прогнозирования цитопротекторного свойства данного препарата при его тестировании *in vitro*.

### Материал и методы

Нами было проведено обследование 30 больных с ИБС: стабильной стенокардией напряжения I-III функционального класса (ФК) с сопутствующей гипертонической болезнью 1-3 стадии и ХСН I-III ФК (из исследования исключали острый коронарный синдром), поступивших в отделение кардиологии № 1 Белгородской областной клинической больницы Святого Иоасафа с января по июнь 2019г. В группе исследования оказались 20 женщин и 10 мужчин в возрасте от 49 до 81 года, средний возраст пациентов составил  $66,0 \pm 2,0$  лет. Пациентам выполняли эхокардиографию, общий и биохимический анализ крови с определением холестерина профиля, креатинфосфокиназы (КФК) общей и МВ-фракции КФК, почечного и печёночного комплекса.

Взятие крови выполняли утром натощак в вакуумную пробирку с этилендиаминтетрауксусной кислотой. Обязательным условием отбора пациентов для исследования было отсутствие рентгеновского излучения на протяжении как минимум 21 дня до забора крови ввиду известного разрушительного действия рентгеновских лучей на лейкоциты крови человека и способности белых клеток крови к полному обновлению состава на протяжении 21 дня при средней продолжительности жизни лейкоцитов 7-9 дней [15].

Для определения жизнеспособности клеток крови лейкоциты (0,5 мл) отбирали вручную микропипеткой в асептических условиях, смешивали с 2 мл питательной среды RPMI-1640 с глутамином (компания ПанЭко, Россия), затем помещали в лунки 24-

луночного планшета по 20 мкл лейкоцитарной суспензии в каждую лунку. Добавляли питательную среду и лекарственный препарат в количестве, необходимом для создания терапевтической концентрации препарата в лунке (0,00525 мг/мл), что соответствует приёму 35 мг триметазидина перорально с 75% биодоступностью. Затем пробы инкубировали в течение 3 ч (время, достаточное для взаимодействия лекарства с клетками) в инкубаторе с 5% содержанием CO<sub>2</sub> при температуре 37° С (условия внутренней среды человека). Через 3 ч инкубации из каждой лунки отбирали 500 мкл надосадочной жидкости и в оставшиеся 500 мкл вносили флуоресцентные красители в конечной концентрации 1 нмоль/мкл для Calcein AM (компания Invitrogen, США), который окрашивает только жизнеспособные клетки и в конечной концентрации 2 нмоль/мкл для Ethidium bromide (компания Sigma-Aldrich, США), который окрашивает только мёртвые клетки [16]. Пробы снова ставили в термостат при тех же условиях ещё на 30 мин (время, достаточное для окрашивания клеток). При разработке схемы эксперимента руководствовались учебным пособием Митрошиной Е. В. и др. (2015) [17].

Результаты оценивали методом флуоресцентной микроскопии при помощи инвертированного микроскопа Eclipse Ti-U (компания Nikon, Япония). Обработку полученных данных проводили с помощью специализированного программного обеспечения EZ-C1 FreeViewer Ver3.90 (компания Nikon).

Проводили подсчёт количества живых и мёртвых клеток, рассчитывали индекс жизнеспособности (ИЖ) клеток по формуле:

$$\text{ИЖ} = \frac{(Z_{\text{живых клеток}} - Z_{\text{мёртвых клеток}})}{Z_{\text{мёртвых клеток}}} * 100,$$

где ИЖ — индекс жизнеспособности (в %),  $Z_{\text{живых клеток}}$  — количество живых клеток в 10 полях зрения,  $Z_{\text{мёртвых клеток}}$  — количество мёртвых клеток в 10 полях зрения.

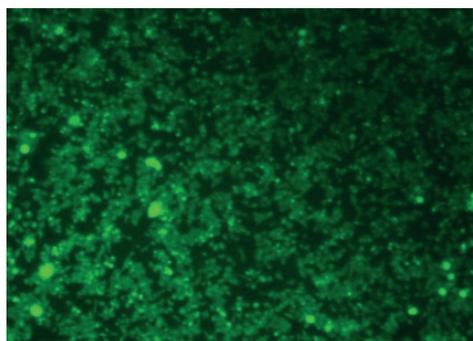
По характеру изменения ИЖ под влиянием препарата, вводимого *in vitro*, судили о наличии у него цитопротекторного свойства по разработанному нами способу (Покровский М. В., Ромащенко О. В., Надеждин С. В., Морозова А. В., Саввина Ю. А. Способ определения цитопротекторного свойства у лекарственного препарата. Свидетельство о ноу-хау № 336 от 9.11.2020. Белгород, НИУ “БелГУ”).

Всего было проанализировано 12 тыс. клеток. Материалы обрабатывали статистически с расчётом среднего арифметического значения, ошибки среднего, оценкой достоверности различий по t-критерию Стьюдента. Проводили также прогностический анализ Вальда.

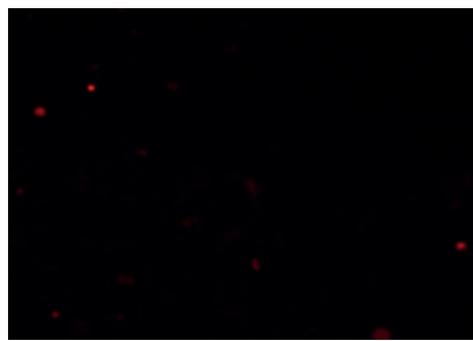
Исследование проводили на базе лаборатории точных технологий НИИ Фармакологии живых систем НИУ “БелГУ”.

### Результаты

На рисунках 1А и 1Б показаны микрофотографии живых и мёртвых клеток в полях зрения до внесения

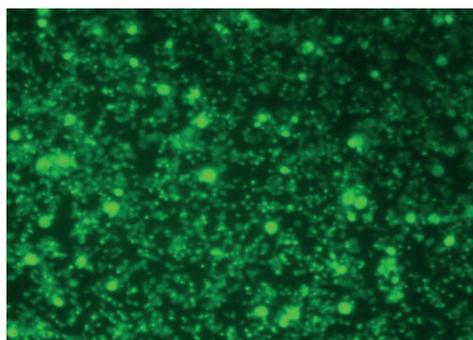


А



Б

**Рис. 1.** Свечение мембранных структур живых (А) и мертвых (Б) лейкоцитов в полях зрения без внесения триметазида (красители: Calcein AM и Ethidium bromide). Флуоресцентная микроскопия, ув.Х200.



А



Б

**Рис. 2.** Свечение мембранных структур живых (А) и мертвых (Б) лейкоцитов в полях зрения лунок, куда вносили триметазидин в терапевтической концентрации (красители: Calcein AM и Ethidium bromide). Флуоресцентная микроскопия, ув.Х200.

триметазида. ИЖ у пациентов с ИБС, в среднем по группе (до внесения триметазида), составил 42%. На рисунках 2А и 2Б показаны микрофотографии живых и мёртвых клеток в полях зрения лунок, куда вносили триметазидин в терапевтической концентрации. ИЖ лейкоцитов у пациентов с ИБС, в среднем по группе, после внесения триметазида существенно не изменился и составил 43%.

Более детальный анализ динамики показателя ИЖ показал два варианта изменения жизнеспособности клеток под влиянием триметазида: у 60% больных ИЖ повысился, в среднем, на 37% (с 23% до 60%,  $p < 0,001$ ) и у 40% пациентов ИЖ снизился, в среднем, на 30% (с 54% до 24%,  $p < 0,05$ ).

Для выяснения причин обнаруженного явления вариативности изменения жизнеспособности клеток после введения триметазида в пробы с лейкоцитарной суспензией пациентов с ИБС и определения прогностических критериев цитопротекторного эффекта данного препарата нами был проведен статистический прогностический анализ Вальда. Получили ряд наиболее значимых параметров исходного состояния больного, которые позволяют спрогнозировать реакцию клеток (лейкоцитов крови) пациента на введение триметазида (табл. 1).

По результатам нашего исследования цитопротекторная активность триметазида зависит от ряда параметров исходного состояния больного и про-

является при следующих условиях: первая степень сопутствующей артериальной гипертензии (АГ); конечный диастолический размер правого желудочка (ПЖ) до 30 мм по данным эхокардиографии; нормальный (неатерогенный) холестериновый профиль с уровнем общего холестерина в сыворотке крови  $< 5,3$  ммоль/л, липопротеидов очень низкой плотности  $< 1$  ммоль/л и коэффициентом атерогенности до 3 усл. ед., признаки разрушения миоцитов и кардиомиоцитов (увеличение уровня КФК общ. в крови  $> 100$  Ед/л и МВ-фракции КФК  $> 15$  Ед/л), нормальная функция печени (по уровню аланинаминотрансферазы  $< 25$  Ед/л), признаки нарушения функции почек (относительно более низкий уровень общего белка в крови —  $< 75$  г/л, повышение уровня мочевины —  $> 8$  ммоль/л и креатинина крови —  $> 100$  мкмоль/л), нормальная тромбопоэтическая функция крови (по уровню незрелых тромбоцитов —  $< 5\%$ ) и состояние резистентности функциональной адаптационной системы человека (по данным общего анализа крови — снижения уровня лимфоцитов крови  $< 30\%$  и повышения уровня нейтрофилов крови  $> 4Т/л$ ).

Фенотипический профиль пациентов, у которых введение триметазида *in vitro* в терапевтической концентрации ассоциировалось со снижением жизнеспособности клеток, характеризуется: высокой степенью АГ, атерогенным липидным профилем,

Таблица 1

**Прогностическая модель проявления цитопротекторной активности триметазида у пациентов с ИБС (по данным тестирования препарата *in vitro*)**

№	Признак	Диапазон	Прогностический коэффициент	Коэффициент информативности (частный)	Коэффициент информативности (общий)
1	КДР ПЖ, мм	<30	+2	0,49	1,76
		от 30	-7	1,27	
2	Степень гипертонической болезни	1	+5	0,49	0,57
		2 или 3	-1	0,08	
3	Общий белок в крови, г/л	<75	+3	0,63	1,44
		от 75	-4	0,81	
4	Мочевина в крови, ммоль/л	<8	-1	0,04	0,11
		от 8	+1	0,07	
5	Креатинин крови, мкмоль/л	<100	-4	0,95	2,05
		от 100	+5	1,10	
6	Холестерин крови, ммоль/л	<5,3	+5	1,48	3,92
		≥5,3	-8	2,44	
7	Уровень липопротеидов очень низкой плотности в крови, ммоль/л	<1	+2	0,19	0,57
		≥1	-3	0,38	
8	Коэффициент атерогенности, усл. ед.	<3	+4	0,92	2,79
		≥3	-7	1,87	
9	Аланин-аминотрансфераза, Ед/л	<25	+4	1,08	3,13
		≥25	-8	2,05	
10	КФК общая, Ед/л	<100	-4	0,79	1,80
		≥100	+5	1,00	
11	МВ-фракция КФК, Ед/л	<15	-3	0,50	1,01
		≥15	+3	0,50	
12	Незрелые тромбоциты, %	<5	+4	1,08	2,83
		≥5	-7	1,75	
13	Лимфоциты крови, %	<30	+3	0,52	1,09
		≥30	-3	0,58	
14	Нейтрофилы крови, Т/л	<4	-3	0,56	1,14
		≥4	+3	0,58	

**Примечание:** положительный прогностический коэффициент свидетельствует о прогнозировании проявления цитопротекторного свойства триметазида у пациента, отрицательный прогностический коэффициент свидетельствует о прогнозировании отсутствия проявления цитопротекторного эффекта триметазида.

**Сокращения:** КДР — конечно-диастолический размер, КФК — креатинфосфокиназа, ПЖ — правый желудочек.

расширением ПЖ, нарушением тромбопоэза, истощением функциональных резервов системы адаптации, нарушенной функцией печени при отсутствии признаков разрушения клеток сердца, скелетных мышц и почек.

**Обсуждение**

Согласно официальной инструкции по медицинскому применению и литературным данным, триметазидин относится к антиангинальным средствам, механизм действия которого обусловлен предотвращением снижения внутриклеточной концентрации аденозинтрифосфата (АТФ) в состоянии гипоксии [18, 19]. Данный лекарственный препарат блокирует 3-кетоацил-коэнзим А-тиолазу, один из ферментов бета-окисления жирных кислот, в результате чего увеличивается окисление глюкозы [19, 20].

Поскольку в условиях ишемии имеется дефицит кислорода, извлечение энергии из углеводов оказывается более экономным, нежели из жирных кислот. В метаболической цепи синтеза АТФ при окислении глюкозы на одну молекулу АТФ требуется на 35-40% меньше кислорода, чем при окислении жирных кислот. При этом экономия кислорода обеспечивается не только за счёт особенностей метаболического цикла окисления глюкозы (до 20%), но и за счёт отсутствия необходимости поступления жирных кислот в митохондрии (~15-20%), активный транспорт которых требует дополнительных затрат АТФ [10]. На наш взгляд, описанный механизм экономии внутриклеточной энергии при введении триметазида вполне объясняет обнаруженное нами явление повышения жизнеспособности клеток под влиянием данного препарата,

# ПРЕДУКТАЛ® ОД

Триметазидин 80 мг

ДЕЙСТВУЕТ  
В МИТОХонДРИЯХ  
КАРДИОМИОЦИТОВ

// СПОСОБСТВУЕТ УМЕНЬШЕНИЮ  
частоты приступов стенокардии<sup>1,2</sup>

// УВЕЛИЧИВАЕТ  
переносимость физической нагрузки<sup>1,2</sup>

// СОХРАНЯЕТ  
уровень АТФ в клетке<sup>1</sup>

## ЛЕЧИТ СТЕНОКАРДИЮ ТАМ, ГДЕ ОНА ВОЗНИКАЕТ

Предуктал ОД показан в качестве длительной терапии стабильной стенокардии.



**СОСТАВ\***. 1 капсула с пролонгированным высвобождением содержит триметазидина дигидрохлорида 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. Оценка пользы от лечения может быть проведена после трех месяцев приема препарата. Прием препарата следует прекратить, если за это время улучшения не наступило. Пациенты с нарушением функции почек/пожилые пациенты: у пациентов с умеренным нарушением функции почек (КК 30-60 мл/мин) рекомендуется снижение дозы, т.е. 1 таблетка, содержащая 35 мг триметазидина, в день. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ\***. Повышенная чувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ, входящих в состав лекарственного 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-изомальтазной 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. Беременность и период грудного вскармливания. **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 вновь оценить степень поражения коронарных артерий и при необходимости адаптировать лечение (лекарственную терапию или возможное проведение процедуры реваскуляризации). Триметазидин может вызывать или усиливать симптомы паркинсонизма (тремор, акинезию, повышение тонуса), поэтому следует проводить регулярное наблюдение пациентов, особенно пожилого возраста. Могут отмечаться случаи падения, связанные с неустойчивостью походки или артериальной гипотензией, особенно у пациентов, принимающих гипотензивные препараты. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ\***. ПРИМЕНЕНИЕ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ\*. Применение препарата Предуктал® ОД во время беременности противопоказано. При необходимости применения препарата Предуктал® ОД в период лактации грудное вскармливание необходимо прекратить. **ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ\***. 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: головокружение, головная боль, боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота, рвота, кожная сыпь, кожный зуд, крапивница, астеня. Редко: ощущение сердцебиения, экстрасистолия, тахикардия, артериальная гипотензия, ортостатическая гипотензия, которая может сопровождаться общим недомоганием, головокружением или падением, особенно при одновременном приеме гипотензивных препаратов, «приливы» крови к коже лица. **Неустойчивой частоты:** симптомы паркинсонизма (тремор, акинезия, повышение тонуса), неустойчивость походки, синдром «беспокойных ног», другие связанные с ними двигательные нарушения, обычно обратимые после прекращения терапии, нарушения сна (бессонница, сонливость), вертиго, запор, острый генерализованный экзантематозный пулстез, ангионевротический отек, агранулоцитоз, тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпура, гепатит. **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\***. Капсулы с пролонгированным высвобождением 80 мг. По 10 капсул в блистер из фольги ПА/Ал/ПВХ и фольги алюминиевой. По 3 или 6 блистеров с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. По 9 капсул в блистер из фольги ПА/Ал/ПВХ и фольги алюминиевой. По 3 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную.

\*Смотрите полную информацию о препарате в инструкции по применению. Регистрационное удостоверение: ЛП-003410.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Предуктал® ОД. 2. Glezer M., CHOICE-2 study investigators. The effectiveness of trimetazidine treatment in patients with stable angina pectoris of various durations: results from the CHOICE-2 study. Adv Ther. 2018;35:1103-1113. doi: 10.1007/s12325-018-0674-4.

АО «Сервье». 125196, г. Москва, ул. Лесная, д. 7, этаж 7/8/9. Тел.: (495) 937-0700, факс: (495) 937-0701



вводимого *in vitro* в кровь пациентов с ИБС. В наших предыдущих экспериментальных исследованиях было показано увеличение количества АТФ в гомогенате миокарда крыс с моделированной ишемией миокарда, получавших триметазидин [21]. Кроме того, есть ряд публикаций, в которых описана способность триметазидина подавлять апоптоз клеток [18, 20], что тоже согласуется с нашими результатами.

Полученные нами данные о цитопротекторной активности триметазидина преимущественно при мягкой АГ, при нормальных значениях размеров сердца, неатерогенном липидном профиле, нормальной тромбопоэтической функции крови и состоянии резистентности функциональной системы адаптации, на наш взгляд, могут свидетельствовать о необходимости наиболее раннего назначения данного лекарственного препарата, у пациентов с нетяжёлым течением заболевания. Данная позиция подтверждается мнением ведущих учёных нашей страны [7]. Важным результатом можно считать обнаруженную нами способность триметазидина повышать жизнеспособность клеток именно у тех пациентов, у которых исходно имеются признаки разрушения кардиомиоцитов, а также клеток скелетной мускулатуры. Другими словами, триметазидин восстанавливает, оживляет исходно повреждённые клетки сердца и скелетных мышц. В то время, как кардиоцитопротекторное действие триметазидина известно давно и является фармакодинамической мишенью данного препарата [18-20, 22], его положительное влияние на состояние скелетных мышц обсуждается мало. Есть мнение ряда авторов, что, помимо улучшения функции сердца, триметазидин способствует изменению общего метаболизма, что может вносить вклад в общий положительный эффект препарата [23, 24]. Доказанное положительное влияние триметазидина на показатели переносимости физических нагрузок у пациентов с ИБС и ХСН [7, 9, 18] может быть обусловлено не только улучшением функции сердца, но и укреплением скелетной мускулатуры. По всей видимости, триметазидин наиболее тропен к тем органам, которые характеризуются высокой скоростью метаболизма жирных кислот. К таким органам относят сердце, скелетные мышцы, печень и почки [25]. Обнаруженное нами свойство триметазидина повышать жизнеспособность клеток у пациентов с признаками нарушения функции почек подтверждает данное предположение. Другими авторами было доказано нефропротекторное действие триметазидина при включении его в терапию больных ИБС и ХСН в сочетании с хронической болезнью почек 3 стадии [26]. В нашем исследовании показана важность сохранения функции печени для проявления цитопротекторной активности триметазидина, что, вероятно, может быть связано с особенностями биотрансформации данного лекарственного препарата.

Безусловно, обращает на себя внимание обнаруженный факт снижения жизнеспособности клеток у части пациентов с ИБС под влиянием триметазидина, вводимого *in vitro* в терапевтической концентрации. Фенотипический профиль таких больных характеризуется высокой степенью АГ, проатерогенным липидным профилем, расширением ПЖ сердца, нарушением тромбопоэза, истощением функциональных резервов системы адаптации, нарушенной функцией печени при отсутствии признаков разрушения клеток сердца, скелетных мышц и почек. По всей видимости, к таким пациентам нужно разработать иной подход и провести дополнительные исследования с разными дозами триметазидина и разной длительностью экспозиции данного лекарственного препарата. Возможно, положительный эффект триметазидина может быть достигнут и у этих пациентов, однако не в стандартном терапевтическом режиме.

О важности подбора оптимального дозового режима и длительности применения энерготропных средств свидетельствует возможность ухудшения состояния больных с прогрессированием основного заболевания при длительном их применении [26]. Существенное нарушение окисления жирных кислот, подобно воспалению и ненормальному клеточному росту, способно вызывать повреждение и гибель кардиомиоцитов [25].

Несмотря на общность патогенетических механизмов развития ИБС, у каждого конкретного пациента есть свой индивидуальный фенотипический профиль заболевания, свой исходный метаболический статус, требующий грамотной медикаментозной коррекции. Поскольку точкой приложения действия триметазидина является фермент, регулирующий бета-окисление жирных кислот, вследствие чего изменяется энергетический обмен клетки, для проявления максимальной эффективности и безопасности действия данного лекарственного препарата необходимо наличие индивидуальной фармакодинамической мишени.

### Заключение

По результатам нашего исследования, проведенного *in vitro*, препарат метаболического ряда триметазидин достоверно повышает жизнеспособность клеток (лейкоцитов крови) у 60% пациентов с ИБС, в среднем на 37%. При этом имеется ряд условий исходного соматического статуса больного, которые определяют наличие индивидуальной фармакодинамической мишени для цитопротекторного действия препарата.

1. При введении триметазидина в пробу с лейкоцитарной взвесью, выделенной из крови пациентов с ИБС, наблюдали два варианта изменения жизнеспособности клеток: у 60% больных ИЖ повысился,

в среднем на 37% (с 23% до 60%,  $p < 0,001$ ), и у 40% пациентов ИЖ снизился, в среднем на 30% (с 54% до 24%,  $p < 0,05$ ).

2. Определили ряд условий исходного состояния пациента с ИБС для проявления цитопротекторной активности триметазидина: первая степень сопутствующей АГ; конечный диастолический размер ПЖ до 30 мм по данным эхокардиографии; нормальный (неатерогенный) холестерин профиль с уровнем общего холестерина в сыворотке крови  $< 5,3$  ммоль/л, липопротеидов очень низкой плотности  $< 1$  ммоль/л и коэффициентом атерогенности до 3 усл. ед., признаки разрушения миоцитов и кардиомиоцитов (увеличение уровня КФК общ. в крови  $> 100$  Ед/л и МВ-фракции КФК  $> 15$  Ед/л), нормальная функция печени (по уровню аланинаминотрансферазы  $< 25$  Ед/л), признаки нарушения функции почек (относительно более низкий уровень общего белка в крови —  $< 75$  г/л, повышение уровня мочевины —  $> 8$  ммоль/л и креатинина крови —  $> 100$  мкмоль/л), нормальная тромбопоэтическая функция крови (по уровню незрелых тромбоцитов —  $< 5\%$ ) и состояние резистентности функциональной адаптационной системы человека (по данным общего анализа крови — снижения уровня лимфоцитов крови  $< 30\%$  и повышения уровня нейтрофилов крови  $> 4Т/л$ ).

## Литература/References

- Ferrary R, Camici P, Crea F, et al. Expert consensus document: a "diamond" approach to personalized treatment of angina. *Nature Reviews. Cardiology*. 2018;15(2):120-32. doi:10.1038/nrcardio.2017.131.
- Gruzdeva AA, Khokhlov AL, Ilyin MV. Risk management strategy for preventing the reduced treatment effectiveness from the position of drug interactions and polypharmacy in patients with coronary heart disease. *Research Results in Pharmacology*. 2020;6(4):85-92. doi:10.3897/rrpharmacology.6.60164.
- Zyryanov SK, Fitilev SB, Vozzhaev AV, et al. Critical aspects of the management of stable coronary artery disease in primary care practice or how to increase the efficacy of evidence-based pharmacological therapy? *Research Results in Pharmacology*. 2020;6(3):15-20. doi:10.3897/rrpharmacology.6.53615.
- Zyryanov SK, Fitilev SB, Vozzhaev AV, et al. Medication adherence in patients with stable coronary artery disease in primary care. *Research Results in Pharmacology*. 2020;6(2):97-103. doi:10.3897/rrpharmacology.6.54130.
- Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2020;41:407-77. doi:10.1093/eurheartj/ehz425.
- Ponikowski P, Voors A, Anker S, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;1(1):7-81. (In Russ.) Пониковский П, Воорс А, Анкер С и др. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016. *Российский кардиологический журнал*. 2017;1(1):7-81. doi:10.15829/1560-4071-2017-1-7-81.
- Glezer MG, Karpov YuA, Perepech NB, et al. Modern approaches to symptomatic therapy of chronic ischemic heart disease. *Atmosphere. Cardiology News*. 2019;4:21-6. (In Russ.) Глезер М. Г., Карпов Ю. А., Перепеч Н. Б. и др. Современные подходы к симптоматической терапии хронической ишемической болезни сердца. *Атмосфера. Новости кардиологии*. 2019;4:21-6. doi:10.24411/2076-4189-2019-12171.
- 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. doi:10.1016/j.ijcard.2014.10.149.
- Galin PYu, Gubanov TG. Clinical effectiveness of the modified release trimetazidine in microvascular angina. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;12(12):84-9. (In Russ.) Галин П. Ю., Губанов Т. Г. Клиническая эффективность триметазидина МВ при микрососудистой стенокардии. *Российский кардиологический журнал*. 2016;12(12):84-9. doi:10.15829/1560-4071-2016-12-84-89.
- Kochetkova IV, Chernykh TM, Panyushkina GM. An experience of trimetazidine usage in comorbidity. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;3(3):37-42. (In Russ.) Кочеткова И. В., Черных Т. М., Панюшкина Г. М. Опыт применения триметазидина у пациентов с коморбидной патологией. *Российский кардиологический журнал*. 2018;3(3):37-42. doi:10.15829/1560-4071-2018-3-37-42.
- Koziova NA, Kolegova II, Surovtseva MV. Trimetazidine influence on filtration and tubulointerstitial function of kidneys in ischemic heart disease patients with chronic heart failure and renal dysfunction. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;1(1):57-62. (In Russ.) Козиолова Н. А., Колегова И. И., Суворцева М. В. Влияние триметазидина на показатели фильтрационной и тубулоинтерстициальной функций почек у больных ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью в сочетании с ренальной дисфункцией. *Российский кардиологический журнал*. 2018;1(1):57-62. doi:10.15829/1560-4071-2018-1-57-62.
- Petrov VI, Shishimorov IN, Magnitskaya OV, et al. Personalized medicine: evolution of methodology and problems of practical implementation. *Bulletin of Volgograd State Medical University*. 2016;1(57):3-11. (In Russ.) Петров В. И., Шишиморов И. Н., Магницкая О. В. и др. Персонализированная медицина: эволюция методологии и проблемы проблемы практического внедрения. *Вестник ВолгГМУ*. 2016;1(57):3-11.
- Uzenbaeva LB, Kizhina AG, Ilyukha VA, et al. Morphology and composition of peripheral blood cells during hibernation in bats (chiroptera, vespertilionidae) of northwestern Russia. *Biology Bulletin*. 2019;46(4):398-406. doi:10.1134/S1062359019030130.
- Wei J, Gao D-F, Wang H, et al. Impairment of myocardial mitochondria in viral myocardial disease and its reflective window in peripheral cells. *PLOS ONE*. 2014;31:1-18. doi:10.1371/journal.pone.0116239.
- Brubaker LH, Essig LJ, Mengel CE. Neutrophil life span in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 1977;50(4):657-62.
- Larionov PM, Malov AN, Mandrik MM, et al. Changes in the spectrum of laser-induced fluorescence of myocardial tissue as its viability decreases. *Journal of Applied Spectroscopy*. 2003;70(1):38-42. (In Russ.) Ларионов П. М., Малов А. Н., Мандрик М. М. и др. Изменение спектра лазерно-индуцированной флуоресценции ткани миокарда по мере снижения ее жизнеспособности. *Журнал прикладной спектроскопии*. 2003;70(1):38-42. doi:10.1023/A:1023212206592.
- Mitroshina EV, Mishchenko TA, Vedunova MV. Determination of the viability of cell cultures. Study guide. Nizhny Novgorod. 2015. 21 p. (In Russ.) Митрошина Е. В., Мищенко Т. А., Ведунова М. В. Определение жизнеспособности клеточных культур. Учебно-методическое пособие. Нижний Новгород. 2015. 21 с.

18. Lopatin YuM, Rosano G, Fragasso G, et al. Rationale for application, and benefits of trimetazidine in heart failure by its influence of myocardium metabolism. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(8):70-9. (In Russ.) Лопатин Ю. М., Розано Джузеппе М. К., Фрагассо Габриэль и др. Обоснование применения и преимущества триметазидина при сердечной недостаточности, обусловленные его влиянием на метаболизм миокарда. *Российский кардиологический журнал*. 2016;(8):70-9. doi:10.15829/1560-4071-2016-8-70-7.
19. Marzilli M, Vinereanu D, Lopaschuk, G, et al. Trimetazidine in cardiovascular medicine. *International Journal of Cardiology*. 2019;293:39-44. doi:10.1016/j.ijcard.2019.05.063.
20. Glezer MG, Astashkin EI, Novikova MV. The mechanism of action of the metabolic cytoprotector trimetazidine in acute ischemia-reperfusion injury. *Cardiosomatics*. 2014;5(2):24-30. (In Russ.) Глезер М. Г., Асташкин Е. И., Новикова М. В. Механизм действия метаболического цитопротектора триметазидина при остром ишемически-реперфузионном повреждении. *Кардиосоматика*. 2014;5(2):24-30.
21. Romashchenko OV. Clinical and experimental study of trimetazidine in myocardial ischemia. *Cardiosomatics*. 2013;4(2):11-5. (In Russ.) Ромащенко О. В. Клинико-экспериментальное исследование триметазидина при ишемии миокарда. *Кардиосоматика*. 2013;4(2):11-5.
22. Pavlovets VP, Khudoev ES, Mashchuk VN. The effect of trimetazidine on the concentration of biochemical markers of myocardial damage in the treatment of breast cancer. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;4(132) Suppl. 1:66. (In Russ.) Павловец В. П., Худоев Э. С., Машчук В. Н. Влияние триметазидина на концентрацию биохимических маркеров повреждения миокарда при лечении рака молочной железы. *Российский кардиологический журнал*. 2016;4(132)приложение 1:66.
23. Gordeev IG, Luchinkina EE, Taratukhin EO. Cytoprotection with trimetazidine MB: recent data. *Russian Journal of Cardiology*. 2015;(5):123-6. (In Russ.) Гордеев И. Г., Лучинкина Е. Е., Таратухин Е. О. Цитопротекция триметазидином MB: современные данные. *Российский кардиологический журнал*. 2015;(5):123-6. doi:10.15829/1560-4071-2015-5-123-126.
24. 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. doi:10.1136/hrt.2011.226332.
25. Astashkin EI, Glezer MG. The influence of aging on some key stages of the energy metabolism of cardiomyocytes. *Clinical Gerontology*. 2008;11:3-10. (In Russ.) Асташкин Е. И., Глезер М. Г. Влияние старения на некоторые ключевые этапы энергетического обмена кардиомиоцитов. *Клиническая геронтология*. 2008;11:3-10.
26. Novikov VE, Levchenkova OS, Ivantsova EN. Prospects for the use of antihypoxants in the treatment of mitochondrial dysfunctions. *Bulletin of the Smolensk State Medical Academy*. 2020;19(1):41-55. (In Russ.) Новиков В. Е., Левченкова О. С., Иванцова Е. Н. Перспективы применения антигипоксантов в лечении митохондриальных дисфункций. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2020;19(1):41-55.