

МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В КАРДИОЛОГИИ: ИЗУЧЕННЫЕ И НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ

А.В. Курята, Ю.С. Кушнир

Днепропетровская государственная медицинская академия

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, антиангинальная терапия, триметазидин.

«Предуктал MR» — препарат, обладающий достоверно доказанными антиангинальными и антиишемическими эффектами.

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

Актуальность проблемы применения препаратов метаболического действия

Проводимая больным ИБС антиангинальная терапия призвана максимально оптимизировать соотношение между потребностями сердечной мышцы в кислороде, с одной стороны, и его доставкой к миокарду, — с другой. Основным механизмом действия большинства современных препаратов, используемых для купирования и предотвращения приступов стенокардии (нитраты, бета-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов), является гемодинамическая разгрузка миокарда путем уменьшения частоты сердечных сокращений (ЧСС), а также пред- и постнагрузки. Поэтому указанные антиангинальные средства оказывают лишь опосредованное влияние на кислородное обеспечение миокарда. Кроме того, для этих препаратов характерны многочисленные побочные эффекты (угнетение сократимости миокарда, брадикардия, гипотония и др.), являющиеся по сути продолжением их основного терапевтически желательного воздействия на сердечно-сосудистую систему, что в ряде случаев существенно ограничивает их применение. Поэтому в течение последних десятилетий предпринимались многочисленные (в целом безуспешные) попытки создать препараты, эффективно воздействующие непосредственно на ишемизиро-

ванные кардиомиоциты и не оказывающие неблагоприятного воздействия на гемодинамические показатели. Применявшиеся с этой целью препараты метаболического действия (АТФ, витамины группы В, рибоксин и др.) оказались недостаточно эффективными и могли использоваться лишь в качестве добавки к традиционным антиангинальным препаратам, но не как их замена.

Положение существенно изменилось после того, как в середине 80-х годов был разработан препарат триметазидин (торговое название — «Предуктал MR»), принципиальной особенностью которого является прямое воздействие на ишемизированный миокард, способствующее к более рациональному использованию поступающего кислорода. «Предуктал MR» является первым (и на сегодняшний день единственным) препаратом метаболического действия, сопоставимым по антиангинальному эффекту с бета-блокаторами, блокаторами кальциевых каналов и нитратами [4, 63].

Применение метаболической терапии, с одной стороны, позволяет избежать неблагоприятных последствий при увеличении доз гемодинамически активных средств (нитраты, бета-блокаторы, антагонисты кальция) вследствие снижения АД, брадикардии и т. д.), а с другой — метаболически действующие препараты потенциально могут сохранять жизнеспособность миокарда в условиях его гибернации. «Предуктал MR» является единственным препаратом метаболического действия с доказанным эффектом.

Фармакологическое действие

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

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

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

Новым этапом метаболической терапии стало создание «Предуктала MR», — препарата, блокирующего в условиях гипоксии окисление СЖК.

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

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

Однако терапевтически желательные эффекты «Предукталом MR» при ИБС не сводятся лишь к нормализации кислородного обмена в миокарде. Он также воздействует на тромбоциты, играющие важную роль в возникновении острой ишемии миокарда. Так, установлено, что «Предуктал MR» тормозит поступление кальция, блокирует индуцированную тромбином адгезию, снижает текучесть мембран, уменьшает активность аденилатциклазы тромбоцитов [47, 68] и как следствие —

препятствует тромбообразованию в коронарных артериях [39]. При этом указанные эффекты препарата не связаны с угнетением метаболизма длинноцепочечных жирных кислот [73].

Использование «Предуктала MR» при ИБС позволяет уменьшить активность нейтрофилов в миокарде, выраженность воспалительной реакции и, соответственно, степень дополнительного свободнорадикального повреждения сердечной мышцы [43, 54, 69]. В некоторых исследованиях указывается на возможное участие препарата в регуляции апоптоза кардиомиоцитов при ишемии миокарда [30, 38].

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

Применение препаратов метаболического действия в кардиологии на примере «Предуктала MR» как единственного препарата, зарегистрированного в Европе и Украине с доказанным антиангинальным и антиишемическим эффектом

Стабильная стенокардия

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

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

ду содержанием «Предуктала MR» в плазме крови и увеличением толерантности к нагрузке [46].

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

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

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

В комбинации с другими антиангинальными препаратами

Эффективность «Предуктала MR» при его назначении совместно с другими антиангинальными средствами изучали в ряде исследований. При этом было показано, что вспомогательная терапия «Предукталом MR» существенно усиливает эффективность блокаторов кальциевых каналов. Так, S. Levy было установлено, что у пациентов, принимавших дилтиазем и «Предуктал MR» на протяжении 6 мес, толерантность к физической нагрузке через месяц комбинированной терапии была значимо выше, чем у получавших дилтиазем и плацебо [17]. По сообщению S. C. Manchanda и соавт., «Предуктал MR» не только положительно влиял на показатели, характеризующие толерантность к нагрузке (продолжительность нагрузочной пробы

до появления ишемической депрессии сегмента ST или ангинозной боли, максимальная работа на пике нагрузки), но и существенно уменьшал частоту ангинозных приступов у 64 больных со стабильной стенокардией, принимавших дилтиазем [28]. Установлено также, что аддитивная терапия «Предукталом MR» достоверно увеличивает толерантность к физической нагрузке у пациентов, постоянно принимающих нифедипин [59]. Об эффективности «Предуктала MR» свидетельствуют результаты, полученные в обширном многоцентровом исследовании TRIMPOL I [27]. Авторами было установлено, что при комбинированной терапии «Предукталом MR» и стандартными антиангинальными препаратами (нитраты, бета-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов) в течение 4 нед значительно увеличиваются общая продолжительность нагрузочного теста (тредмил), общая выполненная работа, а также время до появления депрессии сегмента ST на 1 мм и ангинозной боли. Кроме того, на фоне приема «Предуктала MR» существенно уменьшается потребность в нитроглицерине.

Рандомизированных клинических испытаний, посвященных использованию «Предуктала MR» при нестабильной стенокардии, до настоящего времени не проводили. В небольшом открытом сравнительном исследовании [78] проанализирован эффект вспомогательной терапии «Предукталом MR» у 33 больных с нестабильной стенокардией, получавших стандартное лечение нитратами, бета-блокаторами и ингибиторами АПФ. При этом было показано, что у пациентов, принимавших «Предуктал MR» (n = 18), достоверно улучшалась толерантность к физической нагрузке и диастолическая функция левого желудочка по сравнению с контрольной группой, в которой использовались только вышеуказанные антиангинальные средства.

Ишемия и некроз миокарда

Результаты целого ряда экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что «Предуктал MR» способен ограничивать реперфузионное повреждение сердечной мышцы и, соответственно, уменьшать оглушенность (stunning) миокарда и частоту возникновения реперфузионных аритмий [8, 26, 37, 44]. В последние годы были опубликованы результаты нескольких клинических испытаний, посвященных применению «Предуктала MR» при инфаркте миокарда. Так, в обширном (19 725 пациентов) многоцентровом рандомизированном клиническом исследовании EMIP-FR (European Myocardial Infarction Project — Free Radicals) [14] сопоставляли эффект лечения «Предукталом MR» и плацебо у больных с острым инфарктом миокарда, получавших и не получавших тромболитическую терапию. «Предуктал MR» применяли болюсно, а затем в виде непрерывной инфузии в течение 48 ч. Установлено, что прием «Предуктала MR» сопровождался достоверным снижением количества дискинетических сегментов в зоне инфаркта [41]. Хотя анализ в зависимости от назначенного лечения (intention-to-treat analysis) в целом по изу-

ченної популяції не показав достовірних різниць між «Предукталом MR» і плацебо. Було виявлено достовірне зменшення летальності к 35-му дню після інфаркту на фоні лікування «Предукталом MR» в підгрупі хворих, яким не проводили тромболізис (13,3% на фоні терапії «Предукталом MR» і 15,1% на фоні прийому плацебо; $P = 0,027$). Слід відзначити, що в групі пацієнтів, отримувалих тромболізис, відзначено достовірне зниження частоти ангінозних епізодів і рецидивів інфаркту міокарда [60].

В подвійне сліпе рандомізоване дослідження, здійснене Р. Di Pasquale і соавт. [34], було включено 81 хворого з острим інфарктом міокарда передньої локалізації. Всі пацієнти були госпіталізовані в течение перших 4 ч після появи симптомів. Пацієнтам призначали «Предуктал MR» всередині приблизно за 15 хв до тромболізису і потім кожні 8 ч ($n = 40$) або плацебо ($n = 41$). Встановлено, що на фоні прийому «Предуктала MR» порівняно з плацебо достовірно зменшувалися пікова концентрація КФК і час її нормалізації, кінцевий систолічний об'єм лівого шлуночка, а також частота виникнення реперфузійних аритмій.

О значимо більш рідко виникненні небезпечних аритмій після відновлення коронарного кровотоку у хворих, отримувалих «Предуктал MR», повідомляють і інші автори. Так, С.Л. Рарадоріулос і соавт. при динамічному спостереженні за 169 хворими з інфарктом міокарда встановили, що на фоні прийому «Предуктала MR» ($n = 83$) і в контрольній групі реперфузійні аритмії виникали в 30,1 і 56,3% випадків відповідно ($P < 0,05$) [31]. В числі можливих механізмів, опосередованих розглядаємих антиаритмічних ефектів «Предуктала MR», вказують зменшення електричної нестабільності міокарда [65], а також вплив на вегетативну регуляцію ритму серця. Так, за допомогою сигнаусередненої електрокардіографії було встановлено, що на фоні терапії «Предукталом MR» при інфаркті міокарда зменшуються поздні потенціали [9], зростає парасимпатическа активність і як наслідок — збільшується варіабельність серцевого ритму [21, 64].

Нарушення серцевого ритму і провідності

Дослідження, в яких розглядається вплив «Предуктала MR» на порушення серцевого ритму і провідності у хворих з хроніческою ІБС, нечисленні. Вказується лише, що на фоні терапії даним препаратом рідше виникають порушення серцевого ритму і провідності [83], в частині деяких небезпечних аритмій серця (желудочкова тахікардія) [32].

Недостаточність кровообігу

Л. Brottier і соавт. провели подвійне сліпе рандомізоване клінічне дослідження, в якому порівнювалися ефекти терапії «Предукталом MR» і застосування плацебо на протязі

6 міс у 20 хворих з тяжелою (III-IV клас по NYHA) недостаточністю кровообігу. Авторами було встановлено, що під впливом терапії «Предукталом MR» достовірно зменшується одышка. Крім того, середній об'єм серця при прийомі даного препарату зменшився на 7,1%, а на фоні плацебо збільшився на 3,7% ($P = 0,034$). При цьому фракція викиду лівого шлуночка при прийомі «Предуктала MR» збільшилася на 9,3%, а на фоні плацебо знизилася на 15,6% ($P = 0,018$) [85]. В інших роботах аналізується вплив терапії «Предукталом MR» на результати навантажувальних проб (ізометрическа навантаження, добутамінна стресс-ехокардіографія) при недостаточності кровообігу. Так, М.Г. Глезер і соавт. встановили, що «Предуктал MR» достовірно покращує реакцію серцевого викиду в відповідь на ізометрическа навантаження (сжатие кисти) [22]. По даним Р. Belardinelli і соавт., застосування «Предуктала MR» у хворих ІБС з постінфарктним кардіосклерозом і вираженою систоліческою дисфункцією лівого шлуночка (фракція викиду менше 35%) покращує скоротимість міокарда в відповідь на введення малих доз добутаміну. Так, після двохмісячної терапії «Предукталом MR» достовірно покращився індекс систоліческою утолщення стінки в спокої (с 2,05 до 1,61; $P < 0,05$) і в час добутамінної стресс-ехокардіографії (с 1,66 до 1,32; $P < 0,05$). У пацієнтів, отримувалих плацебо, згаданий індекс достовірно не змінявся [6].

Інвазивні втручання

Аортокоронарне шунтування (АКШ)

В ряду досліджень вивчалось використання «Предуктала MR» в час підготовки і безпосередньо в час проведення АКШ, сопряженого з достаточною тривалою ішемією міокарда. J.N. Fabiani і соавт. було здійснено подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження, з участю 19 хворих ІБС, яких готували к плановому АКШ [19]. Було встановлено, що в результаті терапії «Предукталом MR» в течение 3 нед перед оперативним втручанням і додавання вказаного препарату в кардіоплегіческій розчин достовірно менше збільшувалася концентрація малонового діальдегіду (маркер перекисного окислення ліпідів) в коронарному синусі порівняно з початковим значенням після відновлення циркуляції крові (на 0,19 і 1,67 мкмоль/л відповідно; $P = 0,014$), а також покращувалася скоротительна функція лівого шлуночка. Через 4 ч після АКШ миозин в венозній крові визначався у всіх пацієнтів, отримувалих плацебо, і лише у 5 хворих, отримувалих «Предуктал MR» ($P = 0,036$) [19].

Таким чином, «Предуктал MR» зменшує продукцію вільних радикалів і, відповідно, ішеміческе і реперфузійне пошкодження міокарда в час АКШ. Слід відзначити, що такий ефект даного препарату виявлено не всіма авторами. Так, в проведенному J.M. Vedrinne і соавт. рандомізованому подвійному сліпом ис-

ледовании было установлено, что у больных, получавших «Предуктал MR» (40 мг болюсно перед началом операции, затем внутривенно со скоростью 2,5 мг/ч и в кардиоплегическом растворе) и плацебо, концентрация малонового диальдегида через 20 мин после восстановления сердечной деятельности достоверно не различалась [82].

Чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика (ЧТКА)

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

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

Результаты указанных исследований свидетельствуют о том, что «Предуктал MR» ускоряет реперфузию миокарда, способствует сохранению жизнеспособных участков сердечной мышцы и таким образом может улучшить выживаемость по меньшей мере в некоторых подгруппах больных с инфарктом миокарда.

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

Другие аспекты применения «Предуктала MR»

В настоящее время установлено, что «Предуктал MR» весьма эффективен в тех случаях, когда ИБС сочетается с другими патологическими состояниями. Так, в многоцентровом исследовании TRIMPOLI была продемонстрирована высокая антиангинальная эффективность «Предуктала MR» в комбинации с нитратами, бета-блокаторами и блокаторами кальциевых каналов у больных сахарным диабетом [76]. Установлено также, что применение «Предуктала MR» у больных, страдающих ИБС и артериальной гипертензией, приводит к уменьшению периферического сосудистого сопротивления и как следствие — к снижению АД в покое и потребности в кислороде [79]. Было продемонстрировано, что «Предуктал MR» существенно увеличивает фракцию выброса у больных ИБС в сочетании с терминальной хронической почечной недостаточностью [53].

Переносимость и безопасность

В ряде клинических исследований было показано, что не зависимо от формы выпуска таблетированный «Предуктал MR» по переносимости не отличается от плацебо и значительно превосходит другие антиангинальные средства. Выполненное S. Dalla-Volta и соавт. перекрестное исследование продемонстрировало лучшую переносимость и достоверно меньшую частоту возникновения неблагоприятных эффектов на фоне приема «Предуктала MR» с немедленным высвобождением по сравнению с терапией нифедипином. При этом лечение «Предукталом MR» сопровождалось нежелательными эффектами лишь со стороны пищеварительного канала (изжога, диспепсия и др.), в то время как побочные воздействия нифедипина были в основном связаны с периферической вазодилатацией (ощущение жара, отеки голеней и др.) [52]. В двойном слепом исследовании, включавшем 149 больных со стабильной стенокардией, сравнивали безопасность лечения «Предукталом MR» и пропранололом на протяжении 3 мес [49]. Было показано, что на фоне терапии «Предукталом MR» неблагоприятные эффекты (выраженность которых варьировала от незначительной до умеренной) возникали достоверно реже, чем при использовании пропранолола (в 29,6 и 38,5% случаев соответственно). Наиболее частыми жалобами пациентов, принимавших «Предуктал MR», были утомляемость (7,0%), головокружение (7,0%), мышечные судороги (7,0%) и дискомфорт при физической нагрузке, однако связь этих симптомов с приемом препарата не была четко установлена. После прекращения терапии «Предукталом MR» ни у одного из больных не наблюдался синдром отмены.

Установлено, что «Предуктал MR» не оказывает клинически значимого воздействия на гематологические и биохимические показатели [51, 52]. Токсические эффекты не зарегистрированы. В ходе исследований на животных «Предуктал MR» не оказывал тератогенного действия, однако из-за от-

сутствия соответствующих клинических исследований он не разрешен к применению во время беременности и грудного вскармливания [78].

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов 2006 г. [2], «Предуктал MR» следует рассматривать как альтернативу любому антиангинальному гемодинамическому препарату в случае их непереносимости или назначать дополнительно к любому антиангинальному гемодинамическому лекарственному средству. Украинская

ассоциация кардиологов (2002) рекомендует назначать метаболический антиангинальный препарат «Предуктал MR» пациентам со стабильной стенокардией при непереносимости или недостаточной эффективности антиангинальных гемодинамических средств. Применение «Предуктала MR» у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, а также после реваскуляризации является перспективным и клинически значимым направлением, которое требует дальнейшего изучения.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Амосова Е.Н. Метаболическая терапия повреждения миокарда, обусловленного ишемией: новый подход к лечению ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности // Укр. кардіол. журн.— 2000.— № 4.— С. 85—92.
2. Визир А.Д., Березин А.Е., Крайдашенко О.В. Влияние титотриазолина на состояние кардиогемодинамики у больных ишемической болезнью сердца с явлениями недостаточности кровообращения // Укр. кардіол. журн.— 1996.— № 4.— С. 15—17.
3. Воронков Л.Г., Шкурят І.А., Бесара Є.М. Ендотеліальна залежна вазодилатація та її прогностичне значення у хворих з хронічною серцевою недостатністю та систолічною дисфункцією лівого шлуночка // Укр. кардіол. журн.— 2005.— № 6.— С. 86—89.
4. Воронков Л.Г. Триметазидин при хронической коронарогенной сердечной недостаточности: время пришло? // Укр. кардіол. журн.— 2007.— № 2.— С. 8—20.
5. Глезер М.Г., Асташкин Е.И. Предуктал — новое направление в цитопротекции миокарда // Клин. геронтол.— 1998.— № 1.— С. 1—11.
6. Глезер М.Г., Соболев К.Э., Еремин Д.А. и др. // *Materia Medica*.— 1997.— № 4.
7. Гордеев И.Г., Бекчуу Е.А., Люсов В.А. и др. Оценка влияния миокардиальных цитопротекторов на процессы перекисного окисления липидов у больных стабильной стенокардией до и после хирургической реваскуляризации миокарда // Рос. кардіол. журн.— 2005.— № 3.— С. 7—9.
8. Куимов А.Д., Маянская С.Д., Лукша Е.Б. и др. Влияние терапии триметазидином на толерантность к физической нагрузке и диастолическую функцию левого желудочка сердца у больных ишемической болезнью сердца // Тер. архив.— 1999.— 71 (1).— Р. 39—42.
9. Пархоменко А.Е., Брыль З.В., Иркин О.И. и др. Применение антиоксиданта триметазидина (предуктал) в комплексной терапии острого инфаркта миокарда // Тер. архив.— 1996.— 68 (9).— Р. 47—52.
10. Саугова М.А., Беленков Ю.Н., Атьков О.Ю. и др. Исследование жизнеспособности миокарда у больных ишемической болезнью сердца с выраженной дисфункцией левого желудочка и хронической недостаточностью кровообращения // Кардиол.— 1998.— № 6.— С. 20—24.
11. Сыркин А.А., Долецкий А.А. Триметазидин в лечении ишемической болезни сердца // Клиническая фармакология и терапия.— 2001.— 10 (1).— Р. 1—4.
12. Хомазюк А.И., Гончар И.В. Энергетический метаболизм миокарда // Укр. кардіол. журн.— 2000.— № 3.— С. 88—95.
13. Шабалин А.В., Никитин Ю.П. Защита кардиомиоцита. Современное состояние и перспективы // Кардиол.— 1999.— Т. 29 (3).— С. 4—10.
14. Allibardi S., Chierchia S.L., Margonato V. et al. Effects of trimetazidine on metabolic and functional recovery of postischemic rat hearts // *Cardiovasc. Drugs. Ther.*— 1998.— 12.— P. 543—549.
15. Astarie-Dequeker C., Joulin Y., Devynck M.A. Inhibitory effect of trimetazidine on thrombin-induced aggregation and calcium entry into human platelets // *J. Cardiovasc. Pharmacol.*— 1994.— 23.— P. 401—407.
16. Aubert A., Bernard C., Clauser P. et al. Effect of phenazine methosulfate on electrophysiological activity of the semicircular canal: antioxidant properties of trimetazidine // *Eur. J. Pharmacol.*— 1989.— 174.— P. 215—225.
17. Aussedat J., Ray A., Kay L. et al. Improvement of long-term preservation of isolated arrested rat heart: beneficial effect of the antiischemic agent trimetazidine // *J. Cardiovasc. Pharmacol.*— 1993.— 21.— P. 128—135.
18. Baumert H., Goujon J.M., Richer, J.P. et al. Renoprotective effects of trimetazidine against ischemia-reperfusion injury and cold storage preservation: a preliminary study // *Transplantation*.— 1999.— 68.— P. 300—303.
19. Belardinelli R. Trimetazidine and the contractile response of dysfunctional myocardium in ischaemic cardiomyopathy // *Rev. Port. Cardiol.*— 2000.— 19 (Suppl 5).— P. V35—39.
20. Belcher P.R., Drake-Holland A.J., Hynd J.W. et al. Effects of trimetazidine on in vivo coronary arterial platelet thrombosis // *Cardiovasc. Drugs Ther.*— 1993.— 7.— P. 149—157.
21. Birand A., Kudaiberdieva G.Z., Batyraliev T.A. et al. Effects of trimetazidine on heart rate variability and left ventricular systolic performance in patients with coronary artery disease after percutaneous transluminal angioplasty // *Angiology*.— 1997.— 48.— P. 413—422.
22. Brottier L., Barat J.L., Combe C. et al. Therapeutic value of a cardioprotective agent in patients with severe ischemic cardiomyopathy // *Eur. Heart J.*— 1990.— 11.— P. 207—212.
23. Cargnoni A., Pasini E., Cecconi C. et al. Insight into cytoprotection with metabolic agents // *Eur. Heart J.*— 1999.— Vol. 1.— P. 40—48.
24. Dalla-Volta S., Maraglino G., Della-Valentina P. et al. Comparison of trimetazidine with nifedipine in effort angina: a double-blind, crossover study // *J. Cardiovasc. Drugs Ther.*— 1990.— 4, Suppl 4.— P. 853—859.
25. de Leiris J., Boucher F. Rationale for trimetazidine administration in myocardial ischaemia-reperfusion syndrome // *Eur. Heart J.*— 1993.— 14, Suppl G.— P. 34—40.
26. Demaison L., Fantini E., Sentex E. et al. Trimetazidine: in vitro influence on heart mitochondrial function // *Am. J. Cardiol.*— 1995.— 76.— P. 31B—37B.
27. Deroux A., Brochier M., Demange J. et al. Intéret thérapeutique de l'association de la trimetazidine avec un inhibiteur calcique dans le traitement de l'insuffisance coronarienne chronique // *Presse Med.*— 1986.— 15.— P. 1783—1787.

28. *Detry L., Leclerc P.* On behalf of the Trimetazidine European Multicenter Study Group. Trimetazidine European multicenter study versus propranolol in stable angina pectoris: contribution of Holter electrocardiographic ambulatory monitoring // *Am. J. Cardiol.*— 1995.— 76.— P. 813—11B.
29. *Detry L., Sellier P., Pennaforte S. et al.* Trimetazidine: a new concept in the treatment of angina. Comparison with propranolol in patients with stable angina. Trimetazidine European Multicenter Study Group // *Br. J. Clin. Pharmacol.*— 1994.— 37.— P. 279—288.
30. *Devynck M.A., Le Quan Sang K.H., Joulin Y. et al.* Acute membrane effects of trimetazidine in human platelets // *Eur. J. Pharmacol.*— 1993.— 245.— P. 105—110.
31. *Di Pasquale P., Lo Verso P., Bucca V. et al.* Effects of trimetazidine administration before thrombolysis in patients with anterior myocardial infarction: short-term and long-term results // *J. Cardiovasc. Drugs Ther.*— 1999.— 13.— P. 423—428.
32. *Drobinski G., Deroux A., Shutz D.* // *Vie Med.*— 1985.— 9.— P. 441—448.
33. *Edeki T.I., Johnston A., Campbell D.B. et al.* An examination of the possible pharmacokinetic interaction of trimetazidine with theophylline, digoxin and antipyrine // *Br. J. Clin. Pharmacol.*— 1989.— 26.— P. 657P.
34. Effect of 48-h intravenous trimetazidine on short- and long-term outcomes of patients with acute myocardial infarction, with and without thrombolytic therapy; A double-blind, placebo-controlled, randomized trial. The EMIP-FR Group. European Myocardial Infarction Project—Free Radicals // *Eur. Heart J.*— 2000.— 21.— P. 1537—1546.
35. *Fabiani J.N., Farah B., Vuilleminot A. et al.* Chromosomal aberrations and neutrophil activation induced by reperfusion in the ischaemic human heart // *Eur. Heart J.*— 1993.— 14, Suppl. G.— P. 12—17.
36. *Fabiani J.N., Ponzio O., Emerit I. et al.* Cardioprotective effect of trimetazidine during coronary artery graft surgery // *J. Cardiovasc. Surg. (Torino).*— 1992.— 33.— P. 486—491.
37. *Fantini E., Athias P., Demaison L. et al.* Protective effects of trimetazidine on hypoxic cardiac myocytes from the rat // *Fundam. Clin. Pharmacol.*— 1997.— 11.— P. 427—439.
38. *Fantini E., Demaison L., Sentex E. et al.* Some biochemical aspects of the protective effect of trimetazidine on rat cardiomyocytes during hypoxia and reoxygenation // *J. Mol. Cell. Cardiol.*— 1994.— 26.— P. 949—958.
39. *Ferrari R.* The role of mitochondria in ischemic heart disease // *J. Cardiovasc. Pharmacol.*— 1996.— 28, Suppl. 1.— P. S1—10.
40. *Fox K.F., Cowie M.R., Wood D.A. et al.* New perspective on heart failure due to myocardial ischemia // *Eur. Heart J.*— 1999.— Vol. 20.— P. 256—262.
41. Free radicals, reperfusion and myocardial infarction therapy: European Myocardial Infarction Project — Free Radicals pilot study // *Eur. Heart J.*— 1993.— 14 (Suppl. G).— P. 48—51.
42. *Goncalves L.M.* Left ventricular dysfunction and cytoprotection // *Rev. Port Cardiol.*— 2000.— 19, Suppl 5.— P. V21—24.
43. *Grynberg A.* Role des lipides membranaires dans la cytoprotection myocardique // *Arch. Mal. Coeur. Vaiss.*— 2000.— 93.— P. 175—182.
44. *Guarnieri C., Muscari C.* Effect of trimetazidine on mitochondrial function and oxidative damage during reperfusion of ischemic hypertrophied rat myocardium // *Pharmacology.*— 1993.— 46.— P. 324—331.
45. *Harpey C., Clauser P., Labrid C. et al.* Trimetazidine: a cellular anti-ischemic agent // *Cardiovasc. Drug Rev.*— 1989.— 6 (4).— P. 292—312.
46. *Hauet T., Tallineau C., Goujon, J.M. et al.* Efficiency of trimetazidine in renal dysfunction secondary to cold ischemia-reperfusion injury: a proposed addition to University of Wisconsin solution // *Cryobiology.*— 1998.— 37.— P. 231—244.
47. *Hisatome I., Ishiko R., Tanaka Y. et al.* Trimetazidine inhibits Na⁺,K⁺-ATPase activity, and overdrive hyperpolarization in guinea-pig ventricular muscles // *Eur. J. Pharmacol.*— 1991.— 195.— P. 381—388.
48. *Jailon P.* A bioequivalence study to compare the steady state pharmacokinetic profile of trimetazidine after a 4 day oral administration of 20 mg immediate release tablet and a 35 mg modified release tablet in 12 healthy volunteers. An open label randomised two-period cross-over study. Data on file.
49. *Kajstura J., Liu Y., Baldini A. et al.* Coronary artery constriction in rats: necrotic and apoptotic myocyte death // *Am. J. Cardiol.*— 1998.— 82 (5A).— P. 30K—41K.
50. *Kantor P.F., Lucien A., Kozak R. et al.* The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase // *J. Circ. Res.*— 2000.— 86.— 5.— P. 580—588.
51. *Kober G., Buck T., Sievert H. et al.* Myocardial protection during percutaneous transluminal coronary angioplasty: effects of trimetazidine // *Eur. Heart J.*— 1992.— 13.— P. 1109—1115.
52. *Kowalski J., Pawlicki L., Baj Z. et al.* Effect of trimetazidine on biological activity of neutrophils in patients with transient myocardial ischemia induced by exercise testing // *Pol. Merkurusz. Lek.*— 2000.— 9.— P. 548—551.
53. *Kozakiewicz K., Petelenz T., Chruciel T.L.* Effectiveness of trimetazidine in patients with hypertension and the symptoms of coronary disease // *Pol. Tyg. Lek.*— 47 (27—28).— P. 594—596.
54. *Libersa C., Honore E., Adamantidis M. et al.* Effets de la trimetazidine sur un module d'ischémie myocardique in vitro // *Presse Med.*— 1986.— 15.— P. 1765—1769.
55. *Lopaschuk G.D.* Optimizing cardiac energy metabolism: how can fatty acid and carbohydrate metabolism be manipulated? // *Coron. Artery. Dis.*— 2001.— 12, Suppl. 1.— P. S8—11.
56. *Lopaschuk G.D.* Treating ischemic heart disease by pharmacologically improving cardiac energy metabolism // *Am. J. Cardiol.*— 1998.— Vol. 82 (5A).— P. 14K—17K.
57. *Lu C., Dabrowski P., Fragasso G. et al.* Effects of trimetazidine on ischemic left ventricular dysfunction in patients with coronary artery disease // *Am. J. Cardiol.*— 1998.— 82.— P. 898—901.
58. Management of stable angina pectoris. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.*— 1997.— Vol. 18.— P. 314—413.
59. *Manchanda S.C., Krishnaswami S.* Combination treatment with trimetazidine and diltiazem in stable angina pectoris // *Heart.*— 1997.— 78.— P. 353—357.
60. *Meneveau N., Khalife K., Louis J. et al.* Free radicals, thrombolytic therapy and myocardial infarction: results of the EMIP-FR angiography substudy // *Eur. Heart J.*— 1997.— 18.— P. 171.
61. *Michaelides A.P., Vyssoulis G.R., Bonoris P.E. et al.* Beneficial effects of trimetazidine in men with stable angina under beta-blocker treatment // *Curr. Ther. Res.*— 1989.— 46.— P. 565—576.
62. *Mody F.V., Singh B.N., Mohiuddin I.H. et al.* Trimetazidine-induced enhancement of myocardial glucose utilization in normal and ischemic myocardial tissue: an evaluation by positron emission tomography // *Am. J. Cardiol.*— 1998.— 82 (5A).— P. 42K—49K.
63. *Opasich C., Ambrosino N., Felicenti G. et al.* Heart failure-related myopathy. Clinical and pathophysiological insights // *Eur. Heart J. Failure.*— 1999.— Vol. 20.— P. 1191—1120.

64. Ozdemir R., Tuncer C., Aladag M. et al. Effect of trimetazidine on late potentials after acute myocardial infarction // *J. Cardiovasc. Drugs Ther.*— 1999.— 13.— P. 145—149.
65. Papadopoulos C.L., Kanonidis I.E., Kotridis P.S. et al. The effect of trimetazidine on reperfusion arrhythmias in acute myocardial infarction // *Int. J. Cardiol.*— 1996.— 55.— P. 137—142.
66. Passeron J. Efficacité de la trimétazidine dans l'angor d'effort stable de l'insuffisant coronarien chronique. Etude a double insu contre placebo // *Presse Med.*— 1986, 16.— 15.— P. 1775—1778.
67. Perletti G., Monti E., Paracchini L. et al. Effect of trimetazidine on early and delayed doxorubicin myocardial toxicity // *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*— 302.— P. 280—289.
68. Renaud J.F. Internal pH, Na⁺, and Ca²⁺ regulation by trimetazidine during cardiac cell acidosis // *Cardiovasc. Drugs Ther.*— 1988.— 1.— P. 677—686.
69. Ruiz Meana M., Garcia Dorado D., Julia M. et al. Pre-treatment with trimetazidine increases sarcolemmal mechanical resistance in reoxygenated myocytes // *Cardiovasc. Res.*— 1996.— 32.— P. 587—592.
70. Sakai K., Fukushi Y., Abiko Y. Inhibitory effect of trimetazidine on utilization of myocardial glycogen during coronary ligation in dogs // *Pharmacology.*— 1986.— 32 (2).— P. 72—79.
71. Sellier P. et al. Assessment of the efficacy and safety of trimetazidine MR 35 mg (b.i.d. per os) in patients with stable angina pectoris and a positive exercise test despite treatment with a beta-blocker: Multicentre, double-blind, placebo-controlled study in two parallel groups // *Cardiovasc. Drugs Ther.*— 2001.— 15 (suppl).— P. 81.
72. Sellier P., Audouin P., Payen B. et al. Acute effects of trimetazidine evaluated by exercise testing // *Eur. J. Clin. Pharmacol.*— 1987.— 33.— P. 205—257.
73. Sentex E., Sergiel J.P., Lucien A. et al. Trimetazidine increases phospholipid turnover in ventricular myocyte // *Mol. Cell. Biochem.*— 1997.— 175.— P. 153—162.
74. Servier. Vastarel 20: a new strategic approach to the management of coronary artery disease. Servier. France.
75. Simon N., Brunet P., Roumenov D. et al. Trimetazidine does not modify blood levels and immunosuppressant effects of cyclosporine A in renal allograft recipients // *Br. J. Clin. Pharmacol.*— 1997.— 44.— P. 591—594.
76. Steg P.G., Grollier G., Gally P. et al. A randomised double-blind trial of trimetazidine as adjunctive therapy to primary PTCA for acute myocardial infarction. Evidence for improved myocardial reperfusion from ST-segment analysis // *Eur. Heart J.*— 1998.— 19.— P. 365.
77. Steg P.G., Grollier G., Gally P. et al. A randomized double-blind trial of intravenous trimetazidine as adjunctive therapy to primary angioplasty for acute myocardial infarction // *Int. J. Cardiol.*— 2001.— 77.— P. 263—273.
78. Szwed H., Pachocki R., Domzal-Bochenska M. et al. Efficacy and tolerance of trimetazidine in combination with a conventional antianginal drug in patients with stable effort angina // *Diagn. Treat. Cardiol.*— 1997.— 4.— P. 237—247.
79. Szwed H., Sadowski Z., Pachocki R. et al. The antiischemic effects and tolerability of trimetazidine in coronary diabetic patients. A substudy from TRIMPOL-1 // *J. Cardiovasc. Drugs Ther.*— 1999.— 13.— P. 217—222.
80. Taegtmeyer H., King L.M., Jones B.E. Energy substrate metabolism, myocardial ischemia, and targets for pharmacotherapy // *Am. J. Cardiol.*— 1998.— Vol. 82 (5A).— P. 54K—60K.
81. Timour Q., Harpey C., Durr F. et al. Is the antianginal action of trimetazidine independent of hemodynamical changes? // *Cardiovasc. Drugs Ther.*— 1991.— 5.— P. 1043—1044.
82. Tunerir B., Colak O., Alata O. et al. Measurement of troponin T to detect cardioprotective effect of trimetazidine during coronary artery bypass grafting // *Ann. Thorac. Surg.*— 1999.— 68.— P. 2173—2176.
83. Ulgen M.S., Akdemir O., Toprak N. The effects of trimetazidine on heart rate variability and signal-averaged electrocardiography in early period of acute myocardial infarction // *Int. J. Cardiol.*— 2001.— 77.— P. 255—262.
84. Vedrinne J.M., Vedrinne C., Bompard D. et al. Myocardial protection during coronary artery bypass graft surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled study with trimetazidine // *Anesth. Analg.*— 1996.— 82.— P. 712—718.
85. Venet R., Memin Y. // *Vie Med.*— 1984.— 8.— P. 309—315.
86. Wierzbicki P., Cwetsch A., Fijakowski P. et al. Influence of trimetazidine on echocardiography parameters and free radical stress index in coronary artery disease and end-stage renal failure patients treated by hemodialysis: preliminary communication // *Pol. Arch. Med. Wewn.*— 1999.— 102.— P. 589—594.
87. Williams F.M., Tanda K., Kus M. et al. Trimetazidine inhibits neutrophil accumulation after myocardial ischaemia and reperfusion in rabbits // *J. Cardiovasc. Pharmacol.*— 1993.— 22.— P. 828—833.
88. Willoughby S.R., Chirkov Y.Y., Kennedy J.A. et al. Inhibition of long-chain fatty acid metabolism does not affect platelet aggregation responses // *Eur. J. Pharmacol.*— 1998.— 207—213.

МЕТАБОЛІЧНА ТЕРАПІЯ В КАРДІОЛОГІЇ: ВИВЧЕНІ ТА НОВІ МОЖЛИВОСТІ

А.В. Курята, Ю.С. Кушнір

Розглянуто властивості метаболічного антиангінального препарату «Предуктал MR» та методи його застосування у хворих з ішемічною хворобою серця та стенокардією.

METABOLIC THERAPY IN CARDIOLOGY: THE INVESTIGATIONS AND NEW POSSIBILITIES

A.V. Kuryata, Yu.S. Kushnir

The article considers the possibilities of the metabolic antianginal preparation Preductal MR and methods of its use for the treatment of patients with ischemic heart disease and angina pectoris.