

Современные аспекты терапии сердечной недостаточности препаратом предуктал (триметазидин)

А.В. Аствацатрян

Институт кардиологии МЗ РА им. Л.А. Оганесяна

375044 Ереван, ул. П. Севака, 5

Ключевые слова: триметазидин, сердечная недостаточность

Сердечная недостаточность (СН) является одной из первоочередных проблем современной кардиологии, так как характеризуется высокой инвалидностью и смертностью [1]. Ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертония (АГ) и сахарный диабет являются основными и наиболее опасными факторами риска и плохого прогноза СН [2,3]. Постоянное совершенствование терапии ИБС и АГ повышает выживаемость, что, по «иронии судьбы», приводит к увеличению числа лиц с диастолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) [4]. Эпидемиологические исследования, проведенные в Западной Европе и США, показали, что СН является основной причиной госпитализации больных старше 65 лет [5–7].

Несмотря на значительные успехи в лечении СН ингибиторами АПФ [8,9] и бета-блокаторами [10–12], прогноз остается крайне плохим. Так, смертность достигает 40% в течение первого года от возникновения симптомов [13–16].

Все рекомендации экспертов Северной Америки и Европы подчеркивают необходимость как нефармакологических методов коррекции СН (отказ от курения и гиподинамии, малосолевая и гипокалорийная диета, постоянный кардиологический контроль), так и фармакологических (диуретики, ингибиторы АПФ, дигоксин и бета-блокаторы). Однако те же эксперты признают, что следовать данным указаниям довольно сложно по разным причинам: недостаточная обеспеченность, низкий образовательный или интеллектуальный уровень, недисциплинированность и др. [17,18].

СН является следствием патологических процессов, сопровождающихся метаболическими и функциональными аномалиями. Ишемия вначале приводит к обратимым метаболическим изменениям. При рецидиве такие изменения становятся необратимыми и приводят к гибели клеток. В этой связи фармакологическая коррекция клеточного метаболизма представляется разумным подходом на фоне мероприятий, направленных на улучшение оксигенации (реваскуляризация, нитраты или бета-блокаторы).

Относительно недавно на фармакологическом рынке Армении появился препарат предуктал (триметазидин). Триметазидин селективно угнетает 3-кетотиазол-коэнзим А тиазолазу (3-КАТ), которая является последним ферментом, участвующим в бета-окислении жирных кислот [19,20]. Это приводит к переключению энергетических процессов с частичной ингибировкой бета-окисления жирных кислот в сторону увеличения окисления глюкозы. В результате триметазидин уменьшает внутриклеточный ацидоз и электролитные аномалии [21] путем оптимизации потребности митохондрий в кислороде и предотвращения распада АТФ [22,23]. Триметазидин противодействует кальциевой перегрузке [24], нейтрализует образование свободных радикалов [25] и уменьшает зону некроза [26], ингибируя инфильтрацию нейтрофилов [27]. Триметазидин защищает структуру и функцию миоцитов [22,28,29], не только ограничивая зону некроза [30], но и создавая условия для более быстрого возврата к нормальному функциональному состоянию при прекращении воздействия ишемии [31]. Такие антиишемические свойства триметазидина могут быть полезными при лечении ИБС как при монотерапии [32,33], так и в комбинации [34–39]. Цитопротективные эффекты триметазидина также ценны при транзиторной ишемии миокарда, наблюдающейся при аортокоронарном шунтировании [40] или чрескожной коронарной ангиопластики [41,42].

Триметазидин был опробован также при лечении тяжелой кардиомиопатии и дисфункции ЛЖ в нескольких рандомизированных исследованиях. В двойном-слепом плацебо-контролируемом исследовании L. Brottier et al [43] изучалось влияние триметазидина (60 мг/сут) при добавлении к стандартной терапии у больных СН с функциональным классом NYHA III–IV. Через 6 месяцев отмечалось значительное улучшение дыхательного статуса ($p < 0,001$), фракции выброса ЛЖ ($p < 0,018$) и сердечного объема ($p < 0,034$).

В исследовании C. Lu et al [44] изучалось влияние триметазидина (60 мг/сут) по сравнению с плацебо у

больных с ишемической дисфункцией ЛЖ и положительным ответом на добутамин-стресс-эхокардиографию (СЭхо). Конечной точкой этого двойного-слепого исследования было улучшение ишемического порога, определяемого дозой добутамина и временем инфузии, а также улучшением сократимости ЛЖ, оцениваемого индексом локальной сократимости ЛЖ (ИЛСЛЖ) в покое и на пике добутаминовой СЭхо. Через 30 дней ИЛСЛЖ был значительно ниже в группе триметазидина, по сравнению с плацебо, как в покое, так и на пике добутаминовой СЭхо ($p=0,013$ и $0,018$ соответственно). Более того, триметазидин значительно увеличил время добутаминовой инфузии и дозы ($p=0,019$ и $p=0,003$). Было доказано, что триметазидин не только защищает миокард, но и улучшает региональную сократимость ЛЖ, не влияя на гемодинамические параметры.

Полученные данные согласуются с результатами

рандомизированного двойного-слепого исследования R. Belardinelli и A. Purcaro [45], изучавших влияние триметазидина (60 мг/сут), по сравнению с плацебо, на сократительную способность миокарда при малой добутаминовой инфузии ($5-20 \text{ мг/кг}$) у больных с ишемической дисфункцией ЛЖ. Через два месяца терапии триметазидином наблюдалось значительное улучшение параметров ИЛСЛЖ ($p<0,001$) и фракции выброса ЛЖ ($p<0,018$) в покое и на пике добутаминовой инфузии СЭхо, по сравнению с плацебо.

Результаты проведенных исследований говорят об очевидном благоприятном воздействии терапии триметазидином при СН. Триметазидин улучшает функциональные параметры ЛЖ у больных ИБС с различной степенью нарушения сократительной способности и может быть рекомендован как надежное средство в сочетании со стандартной терапией при лечении СН.

Поступила 27.03.03

Պրեդուկտալ (տրիմետազոլին) դեղամիջոցով սրտային անբավարարության բուժման ժամանակակից հայեցակարգերը

Ա.Վ. Աստվատյան

Սրտային անբավարարությունը (ՍԱ) հանդիսանում է ժամանակակից սրտաբանության գերխնդիրներից մեկը, քանի որ բնորոշվում է բարձր հաշմանդամությամբ և մահացությամբ: Չնայած սրտի իշեմիկ հիվանդության (ՄԻՀ) բուժման որակի բարելավմանը, զգալի կերպով աճել է ծախս փորձի դիաստոլիկ դիսֆունկցիայով (ՉՓԴ-Դ) տառապող հիվանդների թիվը:

Վերջերս Հայաստանում հայտնված պրեդուկտալ (տրիմետազոլին) դեղամիջոցը ներկայացնում է լիովին նոր մոտեցում ՍԱ և ՄԻՀ բուժման մեջ: Այս մետաբոլիկ դեղամիջոցը աչքի է ընկնում արտահայտված հակաիշեմիկ և սրտապաշտպանիչ հատկություններով և չունի որևէ անցանկալի կողմնակի հեմոդինամիկ ազդեցություն կարդիոմիոպատիկ և ՉՓԴ-Դ-ով հիվանդների մոտ:

The latest aspects in the treatment of heart failure by preduductal (Trimetazidine)

A.V. Astvatsatryan

Heart failure (HF) is a growing worldwide pathology that results in significant morbidity and mortality. Continuing advances in the treatment of coronary artery diseases (CAD) save many lives and result in growing population of survivors with left ventricular dysfunction (LVD). Despite the progress in the treatment of HF its prognosis remains poor: in epidemiologic studies mortality has reached 40% at 1-year follow-up.

Recently introduced in Armenia preduductal (Trimetazidine) represents a very promising and radically different approach to the treatment of CAD and HF. This metabolic agent demonstrates marked anti-ischemic and cardioprotective properties and is free of any adverse hemodynamic effects in patients with severe cardiomyopathy and LVD.

Литература

1. Cowie M.R., Mosterd A., Wood D.A. et al. Eur. Heart J., 1997, 18, p.208.
2. Cowie M.R., Wood D.A., Coats A.J.S. et al. Incidence and etiology of heart failure. Eur. Heart J., 1999, 20, p.421.
3. Mosterd A., Howes A.W., de Bruyne M.C. et al. Eur. Heart J., 1999, 20, p. 447.
4. Meurin P. Heart and Metabolism, 2001, 14, p. 23.
5. Zannad F., Briancon S., Juilliere Y. et al. J. Am. Coll. Cardiol., 1999, 33, p. 734.
6. Croft J.B., Giles W.H., Pollard R.A. et al. Arch. Intern. Med., 1999, 159, p.505.
7. Halderman G.A., Croft J.B., Giles W.H., Rashidee A. Am. Heart J., 1999, 137, p. 352.
8. Flater M.D., Yusuf S., Kober L. et al. Lancet., 2000, 355, p. 1575.
9. Swedberg K., Kjekshus J., Snapinn S. Eur. Heart J., 1999, 20, 136.
10. Packer M., Bristow M.R., Cohn J.N. et al. N. Engl. J. Med., 1996, 334, p. 1349.
11. MERIT-HF Study Group. Lancet, 1999, 353, p. 2001.
12. CIBIS-II Investigators and Committees. Lancet, 1999, 353, p. 9.
13. MacIntyre K., Capewell S., Stewart S. et al. Circulation, 2000;102:1126.
14. Ho K.K., Anderson K.M., Kannel W.B. et al. Circulation, 1993, 88, p. 107.
15. Emanuelsson H., Karlson B.W., Herlitz J. Eur. Heart J., 1994, 15, p. 761.
16. Brophy J.M., Deslauriers G., Rouleau J.L. Can. J. Cardiol., 1994, 10, p. 543.
17. McGrae-McDermott M., Feinglass J., Lee P. et al. Am. Heart J., 1997;134:901.
18. McAlister F.A., Teo K.K., Taher M. et al. Am. Heart J., 1999, 138, p. 87.
19. Kantor P., Lucien A., Kozak R., Lopaschuk G. Circ. Res., 2000, 86(5), p. 580.
20. Marzilli M. Curr. Med. Res. Opin., 2001, 17(3), p. 153.
21. Lagadic-Gossman D., Le Prigent K., Feuvray D. Br. J. Pharmacol., 1996, 117, p. 831.
22. Fantini E., Demaison L., Sentex E. et al. Br. J. Pharmacol., 1996, 117, p. 831.
23. Lavanchy N., Martin J., Rossy A. Arch. Int. Pharmacodyn. Ther., 1987, 286(1), p. 97.
24. El Banani H., Bernard M., Baetz D. et al. Cardiovasc. Res., 2000, 47, p. 688.
25. Maupoli V., Rochette L., Tabard A. et al. Adv. Exp. Med. Biol., 1990;264:373.
26. Drake-Holland A.J., Belcher P.R., Hynd J., Noble M.I. Cardiovasc. Res., 2000;47:688-696.
27. El Banani H., Bernard M., Baetz D. et al. Cardiovasc. Res., 2000;47:688-696.
28. Ruiz-Meana M., Garcia-Dorado D., Julia M. et al. Cardiovasc. Res., 1996;32:587-592.
29. Fantini E., Athias P., Demaison L. et al. Fundam. Clin. Pharmacol., 1997;11:427-439.
30. Noble M.I., Belcher P.R., Drake-Holland A.J. Am. J. Cardiol., 1995;76:41B-44B.
31. Demaison L., Fantini E., Sentex E. et al. Am. J. Cardiol., 1995;76:1B-8B.
32. Dalla-Volta S., Maraglino G., Della-Valentina P. et al. Cardiovasc. Drugs. Ther., 1990;(Suppl. 4):853-859.
33. Detry J.M., Sellier P., Pennaforte S. et al. Br. J. Clin. Pharmacol., 1994;37(3):279-288.
34. Manchanda S.C., Krishnaswami S. Heart, 1997;78 (4):353-357.
35. Levy S. Am. J. Cardiol., 1995;76(6):12B-16B.
36. Michaelides A.P., Spiropoulos K., Dimopoulos K. et al. Clin. Drug. Invest., 1997;13(1):8-14.
37. Szwed H., Sadowski Z., Pachocki R. et al. Clin. Drug. Invest., 2000;19:1-8.
38. Szwed H., Sadowski Z., Pachocki R. et al. Cardiovasc. Drugs. Ther., 1999;13(3):217-222.
39. Szwed H., Sadowski Z., Pachocki R. et al. Eur. Heart J., 2001;22(24):2267-2274.
40. Fabiani J.N., Ponzo O., Emerit J. et al. J. Cardiovasc. Surg., 1992;4:486-491.
41. Kober G. Eur. Heart J., 1992;13:1109-1115.
42. Steg P.G., Grollier G., Gallay P. et al. Int. J. Cardiol., 2001;77:263-273.
43. Brottier L., Barat, Combe C. et al. Eur. Heart J., 1990;11:207-212.
44. Lu C., Dabrowski P., Fragasso G., Cherchia S.L. Am. J. Cardiol., 1998;82:898-901.
45. Bellardinelli R., Purcaro A. Eur. Heart J., 2001; цит по [4].